

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1976 - N° 178

**INTOXICATION AIGUE
PAR LA CHLOROQUINE.
CORRELATIONS ENTRE DOSES INGEREES,
TAUX SANGUINS ET SYMPTOMES.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 17 Mai 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel JEANMOUGIN
né le 16 Septembre 1946
à PARIS 12° (Seine)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1976 - N°

**INTOXICATION AIGUE
PAR LA CHLOROQUINE.
CORRELATIONS ENTRE DOSES INGEREES,
TAUX SANGUINS ET SYMPTOMES.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 17 Mai 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel JEANMOUGIN

né le 16 Septembre 1946

à PARIS 12° (Seine)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
CLASSE DE 1925-1926

ANNEE 1925-1926

INTOXICATION AIGUE
PAR LE CHLORURE
CORRELATIONS ENTRE DOSES INGEREES,
TAUX SANGUIN ET KINETIQUES.



THESE

PRESENTEE

A Monsieur Claude-Bernard - LYON
et soumise pour l'obtention de la Licence de
Médecine le 17 mai 1926

Par

MICHEL JEANMOUGIN
le 18 Septembre 1926
A PARIS 12 (Seine)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université : Mr le Professeur D. GERMAIN
Premier-Vice Président : Mr le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Mr P. PŒNCET, Maître Assistant
Troisième Vice-Président : Mr H. BONNET, Etudiant

Secrétaire Général : Mr J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

Médecine - GRANGE-BLANCHE - Directeur : Mr le Professeur B. SALLE
ALEXIS CARREL - Directeur : Mr le Professeur C. GIROD
SUD-OUEST - Directeur : Mr le Professeur J.M. ROBERT
LYON-NORD - Directeur : Mr le Professeur J.P. GARIN

Biologie Humaine : Mr le Professeur J.C. CZYBA

Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de Conférences agrégé.

Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur L. ODDOUX

Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.

Mathématiques : Mr le Professeur H. BUCHWALTER

Physique : Mr le Professeur R. UZAN

Chimie et Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

Sciences de la Nature : Mr le Professeur J. BRUN

Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences agrégé

Observatoire de LYON : Mr le Professeur J.H. BIGAY

Physique Nucléaire : Mr le Professeur A. SARAZIN

Mécanique : Mr le Professeur J. MATHIEU

I.U.T. n° 1 : Mr le Professeur B. POUYET

I.U.T. n° 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

Examineurs de la thèse

Président : Monsieur le Professeur L. ROCHE

Assesseeurs : Monsieur le Professeur G. BONAMOUR
Monsieur le Professeur J. NORMAND
Monsieur le Professeur J. MOTIN
Madame le Docteur N. LERY

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur L. ROCHE

Qu'il soit remercié ici pour son aide qui nous fut précieuse au cours de ce travail. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour avoir accepté la présidence de notre Jury.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur G. BONAMOUR

*Nous avons été très sensible à la gentillesse
avec laquelle il nous a reçu.*

*Nous le remercions d'avoir accepté de juger
ce travail.*

Monsieur le Professeur J. NORMAND

*Nous lui exprimons toute notre gratitude
pour avoir accepté de faire partie de notre
Jury.*

Monsieur le Professeur J. MOTIN

*Qu'il soit remercié ici pour nous avoir permis
d'utiliser d'intéressantes observations et
pour l'aide irremplaçable qu'il nous a ainsi
fournie.*

Madame le Docteur N. LERY

*Nous lui sommes reconnaissant pour l'amabilité
avec laquelle elle nous a prodigué ses conseils
tout au long de ce travail.*

INTRODUCTION

Bien que synthétisée en 1934 par les chimistes allemands du groupe Leverkusen, la chloroquine n'est apparue dans la lutte contre le paludisme qu'après la deuxième guerre mondiale, parce qu'elle avait été jugée trop toxique à la suite des premiers travaux expérimentaux. Son effet schizonticide était analogue à celui de la quinacrine, produit jusqu'alors utilisé, avec succès d'ailleurs, dans les campagnes de chimioprophylaxie et de chimiothérapie du paludisme. Mais en outre la chloroquine a apporté l'avantage d'être mieux tolérée par l'organisme, ce qui n'était pas le cas de la quinacrine dont certains inconvénients étaient mal acceptés, en particulier la coloration de la peau, de la sueur, les gastralgies et parfois même des troubles neuropsychiatriques.

La chloroquine, elle, ne présentait pas ces inconvénients, ce qui lui a permis de connaître rapidement un accueil favorable suivi d'une large diffusion. Decourt et Schneider concluaient leurs travaux d'expérimentation clinique en 1946 sur l'efficacité doublée d'innocuité de ce produit même à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques (31).

C'est l'utilisation de la voie parentérale qui a fait prendre conscience de la toxicité de la chloroquine. Le nombre croissant de nourrissons et de jeunes enfants victimes d'accidents mortels à la suite d'injection de chloroquine prescrite selon une posologie pourtant communément admise pour les autres schizonticides devait inquiéter les autorités de Dakar en 1950 ; une circulaire administrative (25) alertait les utilisateurs et imposait la plus grande prudence dans l'usage de cette voie. Actuellement, la voie parentérale est proscrite chez l'enfant de moins de cinq ans, sauf dans les cas d'intolérance digestive et l'on ne doit pas dépasser la dose de 5 mg/kg de poids corporel.

L'intoxication par la chloroquine se manifeste sous une forme chronique ou sous une forme aiguë.

L'intoxication chronique

Elle est la conséquence de traitements prolongés prescrits dans des indications diverses. On trouvera dans le tableau ci-après un rappel des indications thérapeutiques actuelles de la chloroquine. (page).

Les signes cliniques

Aux doses usuelles la tolérance est bonne, mais l'utilisation de doses excessives et prolongées (250 mg par jour pendant plusieurs mois, dans certaines indications rhumatismales, par exemple) est susceptible d'entraîner des troubles d'intensité variable.

Manifestations cutanées : prurit, éruptions morbiliformes, purpuras non thrombocytopéniques, dermatites lichénoïdes, pigmentation gris-bleu des muqueuses buccales.

Manifestations pileuses : dépigmentation des cheveux, alopecie.

Troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.

Réactions sanguines : leucopénie transitoire

Manifestations oculaires : photophobie, éblouissements, troubles de l'accommodation, kératopathies avec fins dépôts grisâtres dans l'épithélium cornéen, rétinopathies avec atrophie maculaire.

Ces rétinopathies représentent les accidents graves à redouter en raison de leur caractère irréversible à l'arrêt du traitement ; elles peuvent même continuer à évoluer malgré la suppression de tout apport chloroquinique.

L'intoxication aiguë

C'est cette forme qui nous intéresse ici. Elle se rencontre lors de l'absorption massive de comprimés en peu de temps, réalisée dans les tentatives de suicide et les tentatives d'avortement. Il existe également des accidents thérapeutiques - plus rarement observés : 25 cas sur les 233 cas collectés dans la littérature - soit par surdosage, soit par ingestion accidentelle chez les jeunes enfants. Notons en outre que Di Maio et Henry ont rapporté en 1974 un cas d'homicide avec la chloroquine (33).

Fréquence de l'intoxication aiguë

Le Breton et Garrat ont effectué 10 recherches de toxicologie sur la chloroquine au laboratoire de la Préfecture de Police de Paris entre 1951 et 1960, et le même nombre durant l'année 1961 (73).

Prédine indique en 1969 une fréquence d'une vingtaine de cas annuels à la clinique toxicologique de l'hôpital F. Widal à Paris (98).

Rakotoson présente 16 cas collectés entre 1967 et 1972 à l'hôpital F. Widal (100).

David dans sa thèse cite 55 cas en 5 ans (1967-1972) au centre anti-poisons de Marseille (27).

Irey aux U.S.A. publie en 1974 une statistique de 300 décès à la suite d'intoxications aiguës par 45 produits différents ; la chloroquine est responsable dans 15 cas, soit 5 % des cas (58).

En Afrique la fréquence de l'intoxication aiguë est plus importante.

En 1966, Constantin et Charmot (25) publie une étude sur l'intoxication aiguë à partir de 20 cas collectés en 18 mois à l'hôpital Girard et Robic à Tananarive. Ces cas représentent 23 % de l'ensemble des intoxications.

Pour Paillet (86) c'est une intoxication fréquente ; il signale 40 cas en un an au C.H.U. d'Abidjan en 1971. Pour ce C.H.U. d'Abidjan, Frija (44) note qu'en 1971, 30 % des intoxications sont dues à la chloroquine, et en 1972, 40 %.

Carayon (13) en 1968 avait constaté que le tiers des intoxications médicamenteuses hospitalisés au C.H.U. de Dakar était du à la chloroquine.

Pour ce même C.H.U. Champagne donne des chiffres plus récents

1969	:	8 cas
1970	:	9 cas
1971	:	39 cas
1972	:	72 cas (9 premiers mois de l'année)

En somme, si l'intoxication reste rare en France, elle devient préoccupante par sa fréquence en Afrique. Signalons que parmi les onze cas d'intoxication aiguë par la chloroquine hospitalisés dans le service du Pr. Roche à Lyon, huit présentaient dans leurs antécédents un séjour plus ou moins long en Afrique.

Dans ce travail, nous tenterons de faire le point, à partir des cas publiés et de ceux qui nous ont été confiés par le service de toxicologie médicale du Pr. Roche, sur les signes cliniques observés et de tenter d'établir des corrélations entre les doses ingérées, les dosages biologiques et la symptomatologie de l'intoxication aiguë.

Nous pouvons déjà dire que la précision de ce travail se heurtera à deux écueils importants : la notion de subjectivité qui recouvre l'entité "dose ingérée", et le nombre limité d'observations sans lesquelles des dosages biologiques sont rapportés.

La dose ingérée : C'est une information dont la valeur dépend de la qualité et de la précision de l'interrogatoire du malade ou de son entourage. Elle peut être faussée par l'existence de vomissements plus ou moins précoces, la pratique d'un lavage gastrique efficace.

Les dosages biologiques de la chloroquine : Sont intéressants à considérer, les taux sanguins et urinaires, le dosage de la chloroquine dans les vomissements et le liquide de lavage gastrique. Mais c'est la chloroquinémie qui apportera un élément de pronostic ; sa valeur est liée non seulement à la quantité ingérée mais également à de nombreux facteurs :

- la rapidité de l'absorption digestive, faisant intervenir l'état de réplétion gastrique au moment de l'ingestion.
- l'éventuelle implication d'une association médicamenteuse à l'origine de l'intoxication.
- la capacité de stockage hépatique, le volume sanguin circulant (différents chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte), l'existence de tares organiques.
- les méthodes de dosage :
 - . néphélémétrie (utilisée par Le Dain)
 - . chromatographie (sur couche mince, en phase gazeuse)
 - . spectrophotométrie (utilisée par Robinson, Champagne, David, Clerq, Roche)
 - . fluorimétrie (utilisée par Rakotoson).

Depuis 1955, 73 auteurs s'appuyant sur 463 cas se sont efforcés de préciser le tableau de l'intoxication aiguë par la chloroquine. (voir le tableau pages 7 et 8 ci-après). Les dosages sanguins, retrouvés surtout dans la littérature médico-légale, font apparaître des résultats discordants, liés aux prélèvements post-mortem. A ce sujet, Rouzioux et Coll. (105) présentent les chiffres suivants à propos de deux cas mortels :

Cas n° 1

chloroquinémie ante-mortem	:	6 mg/l
chloroquinémie post-mortem	:	106 mg/l

Cas n° 2

chloroquinémie ante-mortem : 2,67 mg/l
 chloroquinémie post-mortem : 39 mg/l

L'expérimentation animale à laquelle ils ont procédé à la suite de ces résultats objective des différences aussi marquées. Rakotoson en 1973 (100) avait noté des résultats identiques puisqu'il estime qu'avant la mort les taux trouvés sont de l'ordre de 6 à 7,5 mg/l, alors que les taux post-mortem les plus fréquemment observés sont de l'ordre de 30 à 60 mg/l. Rouzioux avance deux explications pour comprendre ces modifications : "La première est que le liquide recueilli est un mélange d'un exsudat cellulaire, de cellules plus ou moins lysées et de sang. La seconde fait appel à la diffusion passive du toxique du milieu le plus concentré vers le moins concentré. Il est probable que ces deux mécanismes se surajoutent sans que l'on sache lequel prédomine".

Quant aux prélèvements ante-mortem, les cas mentionnés dans la littérature sont peu nombreux :

Nous en relevons 39 sur les 233 observations constituant la base de notre travail ; si l'on ne tient compte que des 170 observations présentant des signes cliniques, nous n'avons plus que 25 cas à notre disposition, dont 15 cas précisent l'horaire de prélèvement, permettant ainsi de mettre en parallèle les signes cliniques.

Pour ces raisons, il apparaîtra dans ce travail que c'est surtout avec la dose ingérée que nous pourrions relier l'intensité des signes cliniques, et seulement dans un nombre limité de cas avec les résultats des dosages sanguins.

Nous adopterons le plan suivant :

I - Les observations du service d'urgence médicale du Pr. Roche.

II - Tentative de corrélation entre les signes cliniques, les doses ingérées et les dosages biologiques de la chloroquine.

- 1 - les quantités ingérées, les dosages biologiques
- 2 - les signes digestifs
- 3 - les signes d'atteinte de la 8° paire crânienne
- 4 - les troubles de la conscience
- 5 - les signes respiratoires
- 6 - les signes neurologiques
- 7 - les signes oculaires
- 8 - les signes cardiovasculaires
- 9 - les données de l'E.C.G.
- 10 - l'évolution

III - Commentaires

IV - Conclusion

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Paludisme

Parasitologie

lambliaze, amibiase hépatique, taeniasis,
trichomonase

Collagénoses

lupus érythémateux, dermatomyosite, scléro-
dermies localisées, artérite temporale, péri-
artérite noueuse

Dermatoses diverses

dermatoses bulleuses (Dühring-Brocq), éry-
thème polymorphe, ectodermose pluri-orifici-
elle, porphyrie cutanée, granulômes annulaires,
tuberculides, engelures, érythrocyanose mal-
léolaire, maladie de Raynaud, capillarites
nécrotiques, acné rosacé, psoriasis

Rhumatologie

polyarthrite rhumatoïde, pelvispondylite rhu-
matismale (spondylarthrite ankylosante), rhu-
matisme psoriasique, polyarthrite lupique,
oligo-arthrites aiguës ou subaiguës

Autres affections

maladie périodique, mononucléose infectieuse,
maladie de Hansen, asthme, arythmie cardiaque
pneumoconiose

AUTEURS	PAYS	ANNEE	Nombre de cas	G	D
1 - Harris F.C.	Iran	1955	1	-	1
2 - <u>Kjaer K.</u>	Danemark	1955	1	1	-
3 - <u>Bourrelrier, Le Breton</u>	France	1955	1	-	1
4 - Harris F.C.	Ghana	1957	2	-	2
5 - <u>Monnet et Viala</u>	France	1957	1	-	1
6 - <u>Bellevaux et Wanderick</u>	Ruanda	1958	1	-	1
7 - <u>Muller et coll.</u>	France	1958	1	-	1
8 - <u>Ollivier et coll.</u>	France	1958	1	-	1
9 - <u>Pille et coll.</u>	Sénégal	1958	1	-	1
10 - <u>Gaspard et coll.</u>	Haute-Volta	1961	1	-	1
11 - <u>Cann et Verhulst</u>	U.S.A.	1961	4	1	3
12 - <u>Larribaud et Colonna</u>	France	1961	2	1	1
13 - <u>Delbec</u>	France	1962	4	1	3
14 - Le Breton et Garat	France	1962	20	1	20
15 - <u>Ollivier et Quicke</u>	France	1962	1	-	1
16 - <u>Tabbara et coll.</u>	France	1962	3	-	3
17 - Baümler et Ludin	Suisse	1963	1	-	1
18 - Pille et coll.	Sénégal	1963	8	6	2
19 - Fartushny	U.R.S.S.	1963	1	-	1
20 - <u>Kiel</u>	U.S.A.	1964	13	-	13
21 - Le Bourhis et Maillet	France	1964	1	-	1
22 - <u>Markowitz et coll.</u>	Cuba	1964	1	1	-
23 - <u>Masson et coll.</u>	Pakistan	1964	2	-	2
24 - <u>Monnet et Boiteau</u>	France	1964	1	-	1
25 - Bonnichsen et coll.	-	1965	1	-	1
26 - <u>Eyraud et Barlet</u>	France	1965	1	-	1
27 - Randriamahtratra	France	1965	1	1	-
28 - <u>Castagnou et Sylvestre</u>	France	1966	1	-	1
29 - Chaumont et coll.	Belgique	1966	1	-	1
30 - <u>Constantin et Charmot</u>	Madagascar	1966	20	18	2
31 - Reynaud et coll.	-	1966	22	18	4
32 - Bourdin	France	1967	5	3	2
33 - <u>Carson</u>	U.S.A.	1967	1	-	1
34 - <u>Le Dain</u>	-	1967	1	1	-
35 - Epshtein et coll.	U.R.S.S.	1967	1	-	1
36 - <u>Sagardiluz et coll.</u>	France	1967	5	3	2

37 - <u>Ifftsits-Simon</u>	Hongrie	1968	4	-	4
38 - <u>Jaulmes et coll.</u>	France	1968	1	-	1
39 - <u>Viala et coll.</u>	France	1968	1	-	1
40 - <u>Klabusay et coll.</u>	Pologne	1968	1	-	1
41 - <u>Carayon</u>	Sénégal	1969	8	4	4
42 - <u>Prédine</u>	France	1969	20	19	1
43 - <u>Grudzinski</u>	Pologne	1969	2	1	1
44 - <u>Robinson et coll.</u>	Grande-Bretagne	1970	2	-	2
45 - <u>Klug et coll.</u>	Allemagne	1970	1	-	1
46 - <u>Gueye</u>	Sénégal	1970	1	1	-
47 - <u>Don Michael et coll.</u>	Iran	1970	3	1	2
48 - <u>Fauran et coll.</u>	Sénégal	1970	1	-	1
49 - <u>Madati</u>	Tanzanie	1971	20	-	20
50 - <u>Armand et coll.</u>	France	1971	3	-	3
51 - <u>Larkworthy</u>	Australie	1971	5	3	2
52 - <u>Golacka et coll.</u>	Pologne	1971	1	-	1
53 - <u>Lazar et coll.</u>	Hongrie	1971	1	-	1
54 - <u>Frija</u>	Côte d'Ivoire	1971	38	38	1
55 - <u>Duluc</u>	-	1971	14	-	-
56 - <u>Camps et coll.</u>	Grande-Bretagne	1971	2	-	2
57 - <u>Wilkey</u>	Nouvelle Guinée	1971	2	-	-
58 - <u>Viala et coll.</u>	France	1972	11	7	4
59 - <u>Irvin et coll.</u>	U.S.A.	1972	1	-	1
60 - <u>Rakotoson</u>	France	1973	16	12	4
61 - <u>Wilkey</u>	Nouvelle Guinée	1973	4	-	4
62 - <u>Van den Heede et coll.</u>	Belgique	1973	1	-	1
63 - <u>Champagne</u>	Côte d'Ivoire	1973	55	52	3
64 - <u>David</u>	France	1973	54	47	7
65 - <u>Fauchier et coll.</u>	France	1973	1	1	-
66 - <u>Di Maio et coll.</u>	U.S.A.	1974	27	-	27
67 - <u>André et coll.</u>	France	1974	11	-	11
68 - <u>Sainty et coll.</u>	France	1974	1	1	-
69 - <u>Irey</u>	U.S.A.	1974	15	-	15
70 - <u>Rouzioux et coll.</u>	France	1974	2	-	2
71 - <u>Simonsen et coll.</u>	Danemark	1974	1	-	1
72 - <u>Belghiti et coll.</u>	Togo	1975	1	1	-
73 - <u>Clerq, et coll.</u>	Côte d'Ivoire	-	5	-	-

LES OBSERVATIONS

DU

SERVICE

Observation n° 1

Melle F... Monique, jeune femme de 21 ans, absorbe le 25 juin 1970 à midi, après une scène de ménage, 20 comprimés de Nivaquine, soit deux grammes de sulfate de chloroquine. Son médecin traitant qui l'examine deux heures plus tard ne constate rien d'anormal, hormis un état dépressif.

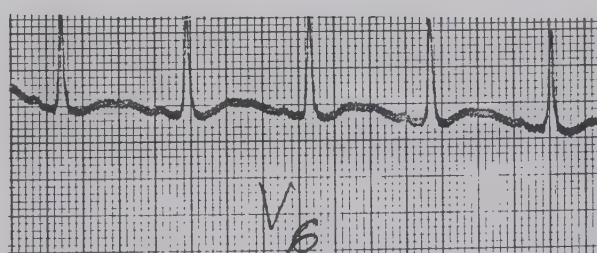
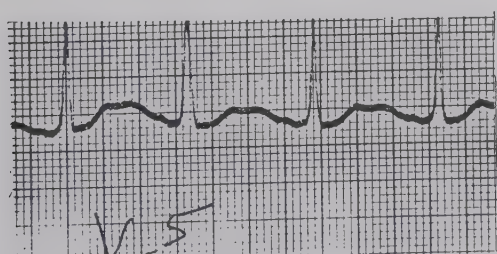
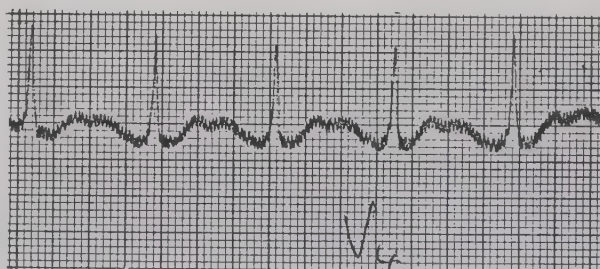
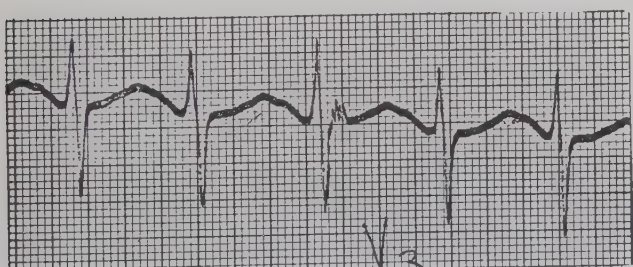
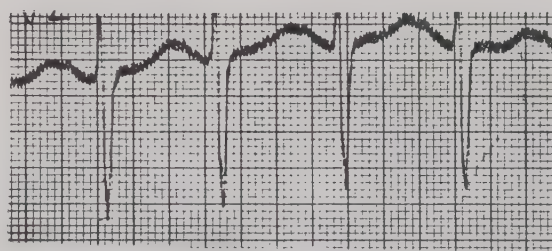
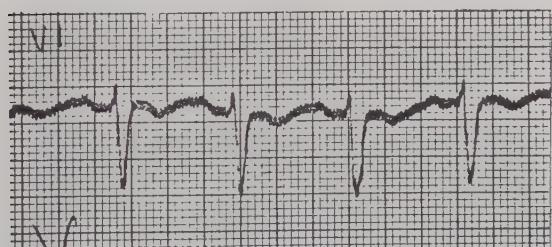
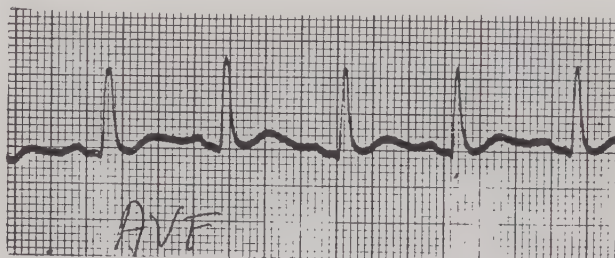
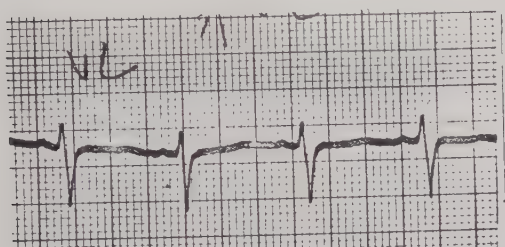
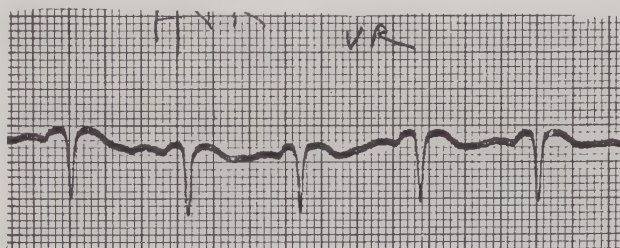
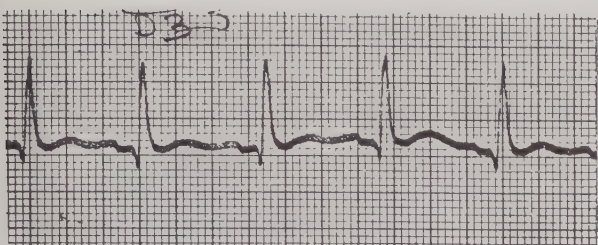
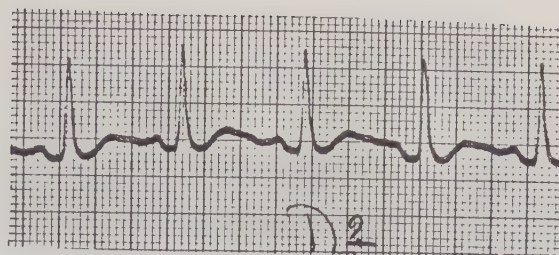
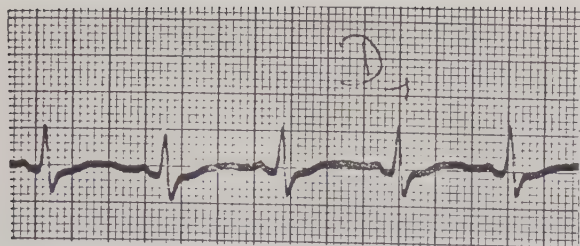
A 15 h, à l'entrée dans le service, elle se plaint de céphalées, de nausées et de troubles oculaires. L'examen neurologique est normal : l'état de conscience est côté PIRIDIVI (selon la classification de Jouvét et Dechaume), les réactions pupillaires sont normales, le tonus musculaire est normal, les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques, il n'y a pas de troubles de la sensibilité. Au point de vue cardiovasculaire, on note une tension artérielle à 10,5 - 5, le pouls est régulier à 80 pulsations par minute. On constate sur l'E.C.G. :

- rythme sinusal à 90/mn
- PR : 0,14 s à 0,16 s
- QRS élargi à 0,12 s
- image de bloc de branche gauche, avec onde S large et profonde dans les précordiales droites, et retard d'apparition de la déflexion intrinsèque en V5 (0,04 s)
- onde T aplatie dans toutes les dérivations
- QT = 0,48 s en D2 (N = 0,33 s)

On pratique immédiatement un lavage gastrique et une purgation saline, sous perfusion de lactate de sodium avec contrôle cardioscopique. Puis la malade reçoit en perfusion intraveineuse 500 cc de chlorhydrate d'arginine avec 1 g de gluconate de calcium et trois ampoules de Nicyl-Papavérine (135 mg d'acide nicotinique et 135 mg de chlorhydrate de papavérine). Dès 16 h, en vue de provoquer une diurèse neutre, la malade commence à recevoir 5l de sérum glucosé à 10 % avec un apport de chlorure de sodium et de chlorure de potassium, et un litre de mannitol.

Les résultats des examens biologiques pratiqués à l'entrée sont les suivants :

- chloroquinémie : 3,2 mg/l
- recherche dans le liquide de lavage gastrique :
 - * chloroquine : +
 - * phénothiazines : 0
 - * barbituriques : 0
 - * salicylés : 0
 - * imipramine : 0
- hématoците : 44 %
- ionogramme sanguin :
 - * réserve alcaline : 22,5 mEq/l
 - * sodium : 145 mEq/l
 - * potassium : 3,4 mEq/l
 - * chlore : 104 mEq/l



- azotémie : 0,31 g/l
- glycémie : 0,84 g/l
- recherche de l'albuminurie : +
- acide lactique : 30,6 mg/100 ml (N = 6 à 16 mg/100 ml)
- acide pyruvique : 1,38 mg/100 ml (N = 0,4 à 0,6 mg/100 ml)
- acide cétooglutarique : 0,05 mg/100 ml (N = 0,14 à 0,17)

A 17 h un examen du fond d'oeil est pratiqué : le F.O. est normal, la veine temporale gauche est très dilatée, la malade présente en outre une forte myopie.

A 19 h 30, on constate sur un nouvel E.C.G. :

- rythme sinusal à 80/mn
- PR : 0,20 s en D2
- QRS : 0,10 s en D2 ; 0,12 s en V3
- image de bloc de branche gauche incomplet.
- normalisation des ondes T dans les dérivations périphériques, sauf en VL ; ondes T négatives dans les précordiales droites.
- allongement de QT à 0,40 s
- présence d'ondes U dans les dérivations précordiales.

Entre 0 h et 8 h, trois ampoules de Nicyl-Papavérine seront administrées en I.V., ainsi que 500 cc de chlorhydrate d'arginine. Pendant la soirée du 25 juin, la T.A. systolique oscillera entre 9 cm et 11 cm de Hg ; elle descendra à 7 cm dans la nuit et la matinée du 26 juin, pour remonter et se stabiliser à 11 cm dans l'après-midi du 26 juin.

La semi-diurèse neutre avec six litres de perfusion ainsi que la papavérine seront poursuivies le 26 juin.

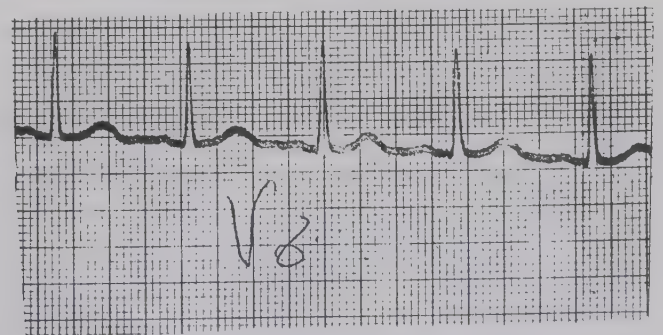
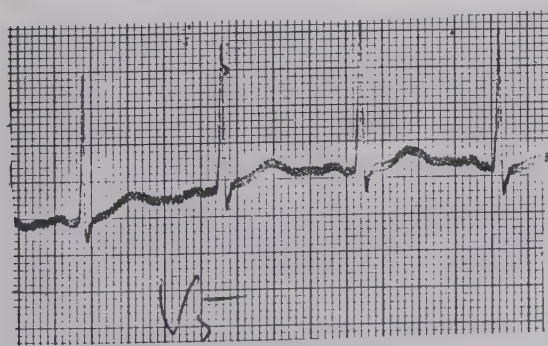
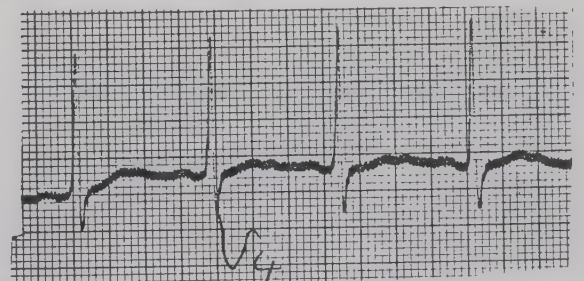
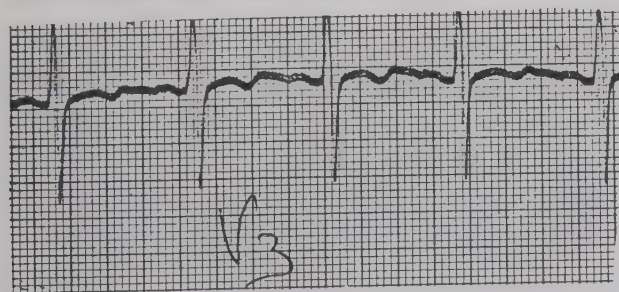
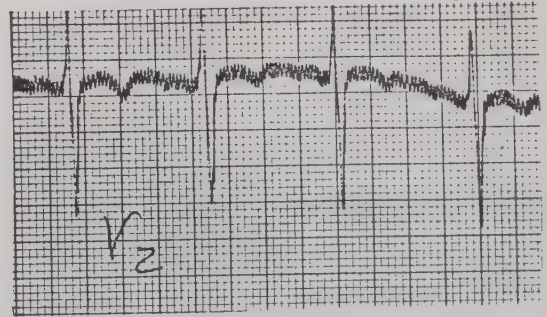
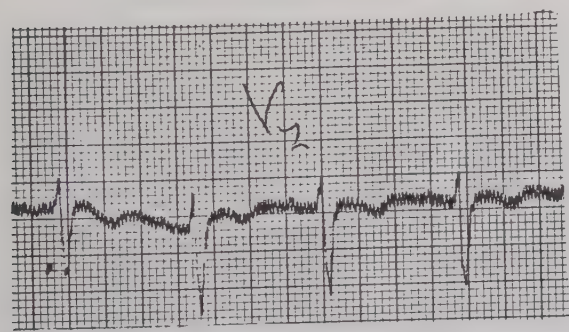
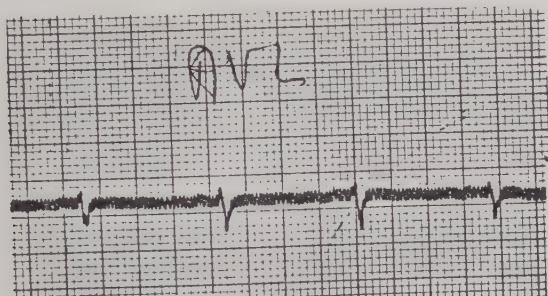
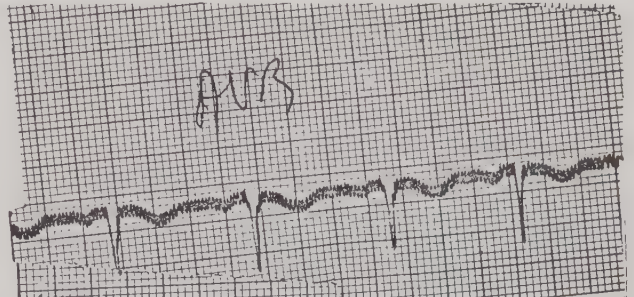
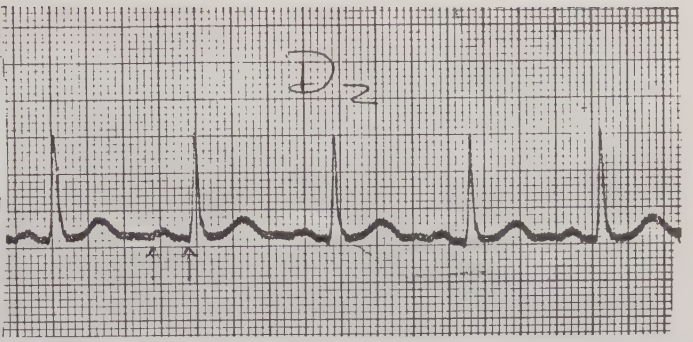
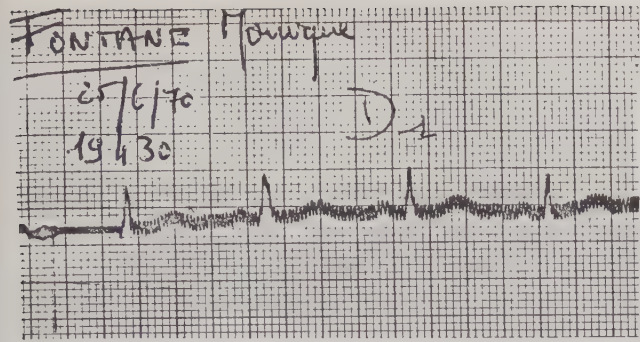
Recherche de la Nivaquine dans les urines :

- . 26 juin, dans la matinée : +++
- . 27 juin : ++

Le 27 juin la T.A. est notée à 11-6, la malade quittera le service le même jour.

En somme, intoxication volontaire par 2 g de chloroquine. Les signes fonctionnels sont apparus trois heures après l'ingestion (céphalées, nausées et troubles oculaires). Une hypotension fut notée 12 h à 18 h après l'ingestion. Au point de vue electro-cardiographique, des troubles de la conduction intra-ventriculaire (élargissement de QRS) et des troubles de la repolarisation (modifications des ondes T) furent constatés. Le laboratoire confirma l'origine chloroquinique de l'intoxication, et décela également une discrète hypokaliémie (3,4 mEq/l). Le traitement institué 3 h après la prise des comprimés consista en un lavage gastrique avec purgation saline, l'administration de vaso-dilatateurs, ainsi qu'une diurèse forcée de six litres par jour pendant 48 h. La disparition des signes cliniques fut constatée en 24 h.

Guérison.



Observation n° 2

Mme J... Odile, âgée de 28 ans, absorbe le 22 septembre 1970 vers 14 h, 10 comprimés de Nivaquine, soit 1 g de sulfate de chloroquine, dans un but abortif.

Dans ses antécédents médico-chirurgicaux nous relevons un rhumatisme articulaire aigu et deux interventions chirurgicales, l'une sur un abcès du foie, l'autre sur l'appendice. Ses dernières règles remontent au 16 août.

Dans l'après-midi, elle présente un malaise dans un magasin ; elle est amenée dans le service à 16 h 30. A ce moment elle est consciente, mais agitée, cyanosée et couverte de sueurs. La T.A. systolique est à 8 cm de Hg, le pouls à 100/mn. Les pupilles sont en myosis. Quelques instants après ce sommaire examen survient un arrêt cardio-respiratoire, les pupilles sont en mydriase. La malade est conduite rapidement dans le service de Réanimation spécialisée du Pr. Motin, où immédiatement on entreprend une intubation endotrachéale, une ventilation artificielle, un massage cardiaque externe. Une perfusion de Tham est installée et on injecte par voie endo-veineuse une ampoule de chlorure de calcium et 1/4 mg d'adrénaline. Le coeur repart en deux minutes environ, la mydriase régresse et la conscience revient.

Au réveil, la malade se plaint d'avoir la vue troublée, elle est hypothermique à 36°3. L'examen neurologique est normal. La T.A. est à 10-7 ; le pouls à 110/mn. A 17 h 30, l'E.C.G. montre les particularités suivantes :

- rythme sinusal à 110 par minute
- onde P : 0,12 s en D2, D3, VF.
- PR : 0,16 s
- QRS : 0,12 s dans les dérivations précordiales
- segment ST sous- dénivelé en D1, D2, D3 et VF ; image en miroir en VR.
- ondes T négatives en D1, D2 et VF ; ondes T aplaties dans les autres dérivations.
- QT : 0,32 s (N = 0,29)

Le F.O. est normal, on donne néanmoins des vasodilatateurs. Un lavage gastrique est pratiqué, ainsi qu'une purgation saline sous perfusion de lactate de sodium et sous contrôle cardioscopique. Le toucher vaginal révèle un col fermé, mou, un utérus du volume d'une orange. Il n'y a pas de métrorragies. La malade n'avoue pas d'autres manoeuvres abortives autres que la prise de Nivaquine, il n'y a pas eu de manoeuvres intrautérines.

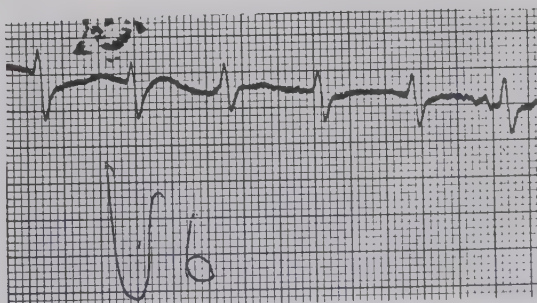
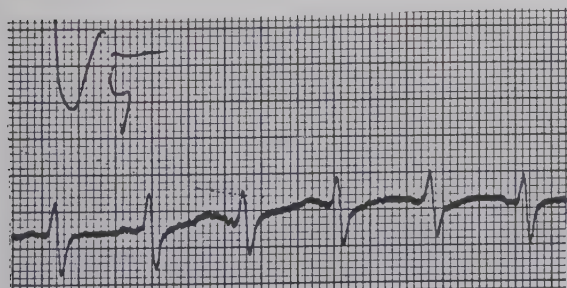
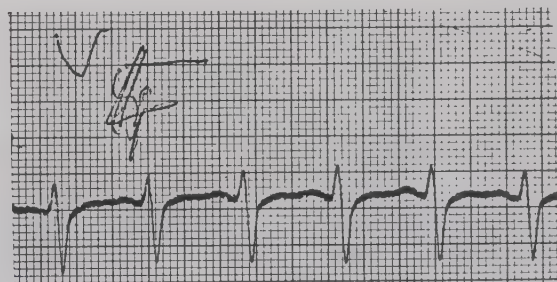
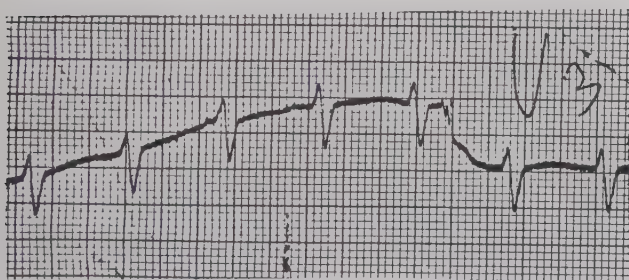
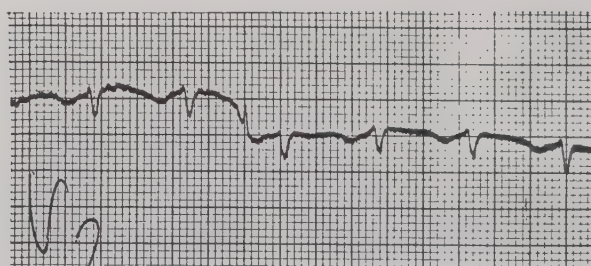
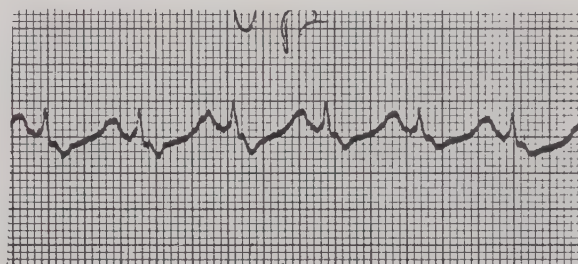
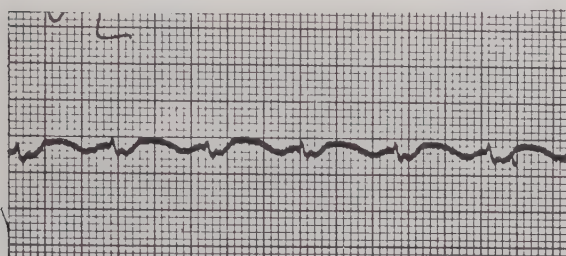
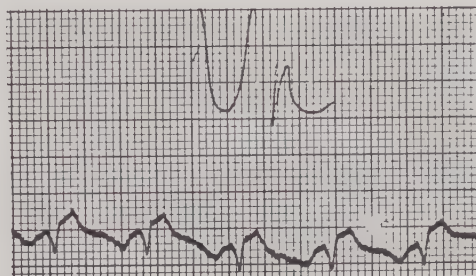
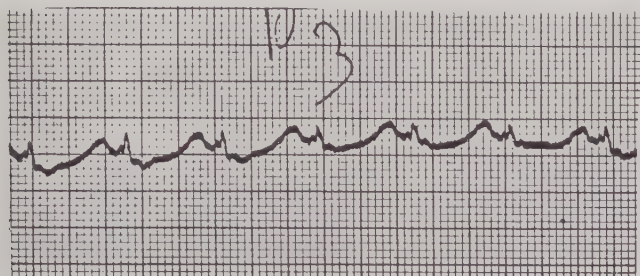
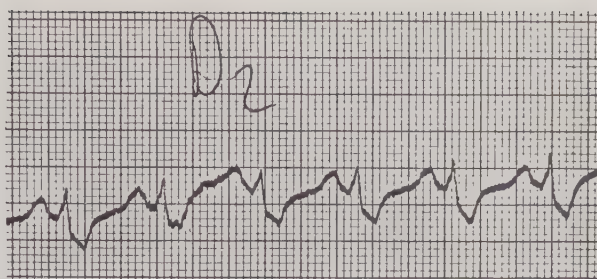
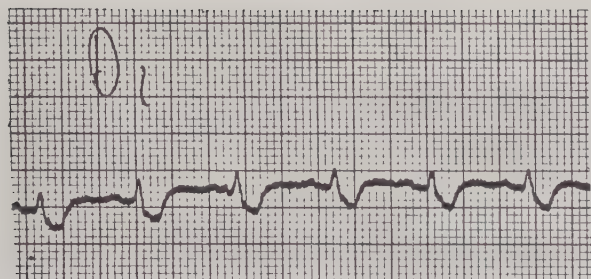
Le laboratoire donne les résultats suivants :

chloroquinémie : 2 mg/l

présence de chloroquine dans les urines

recherche dans le liquide gastrique :

chloroquine : 0



phénothiazines : 0

barbituriques : 0

salicylés : 0

imipramine : 0

réserve alcaline : 22 mEq/l

potassium : 1,8 mEq/l

On décide de provoquer une semi-diurèse neutre avec six litres de liquide en perfusion. Un E.C.G. pratiqué en début de soirée montre les particularités suivantes :

- rythme sinusal à 95/mn
- PR : 0,16 s en D2 ; l'onde P est large, mais d'amplitude moins élevée.
- QRS : 0,08 s en D2 ; 0,10 s dans les dérivations précordiales
- ondes T applaties dans toutes les dérivations
- segment ST-T sus-dénivelé "en dôme" dans les dérivations précordiales gauches
- QT : 0,44 s

En début de soirée, la chloroquinémie est à 5,3 mg/l la chloroquinurie à 83,7 mg/l.

A 22 h l'E.C.G. est le suivant :

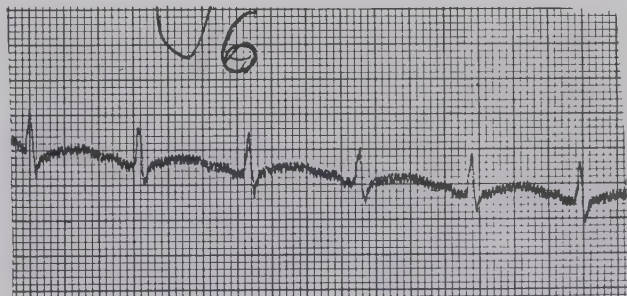
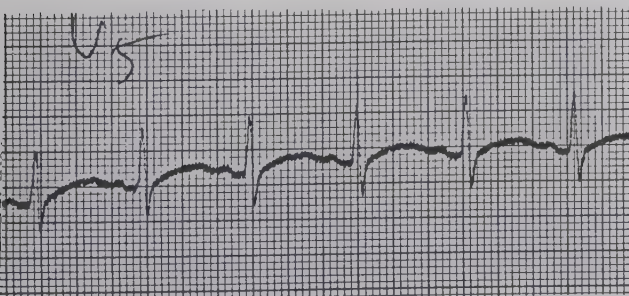
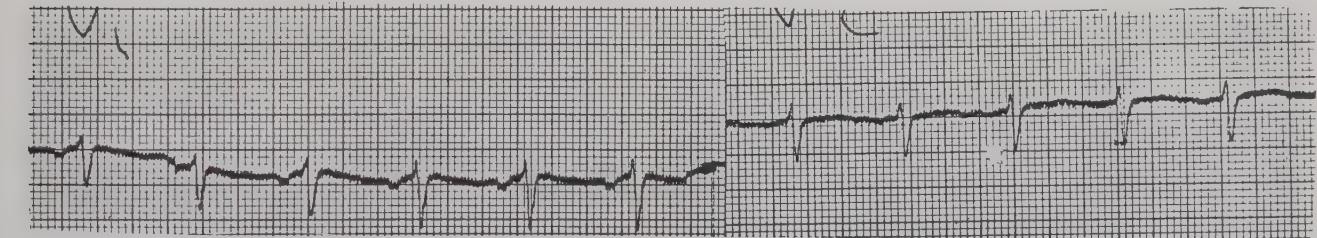
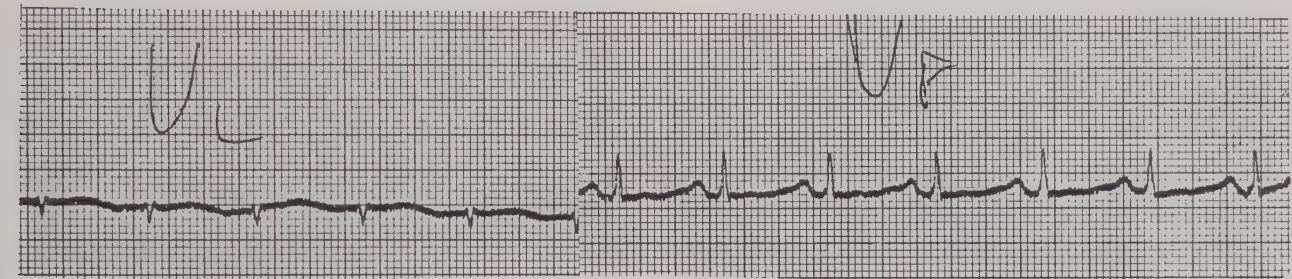
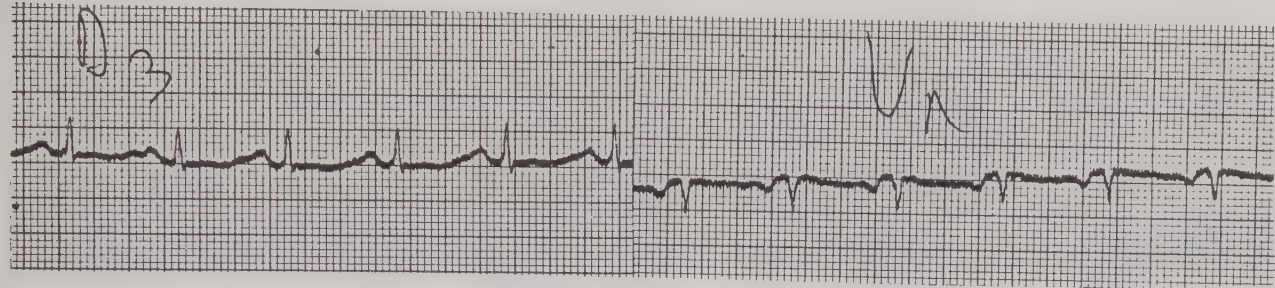
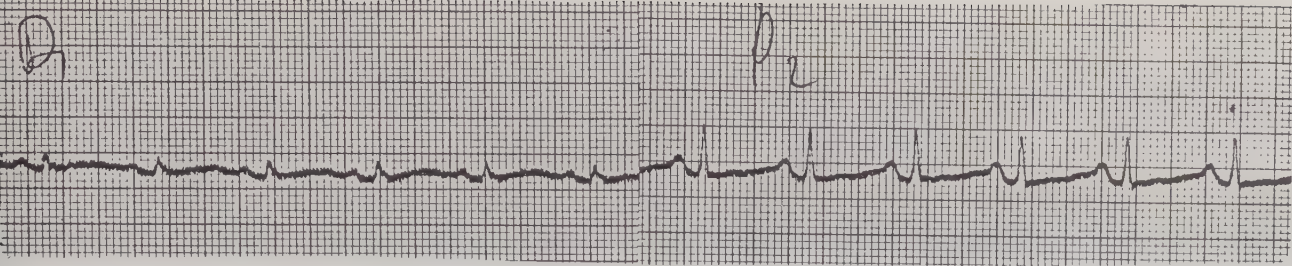
- rythme sinusal à 80/mn
- PR : 0,16 s ; ondes P normales
- QRS : 0,08 s
- ondes T discrètement positives, en voie de normalisation
- segment ST-T sus-dénivelé en dôme en V3 et V4
- QT : 0,40 s (N = 0,34 s)

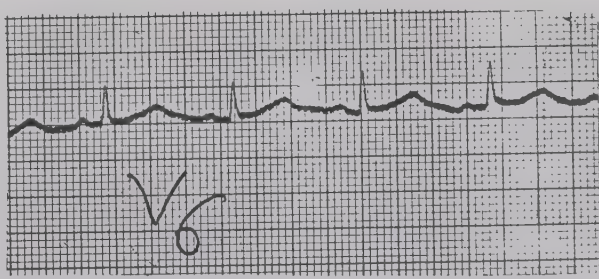
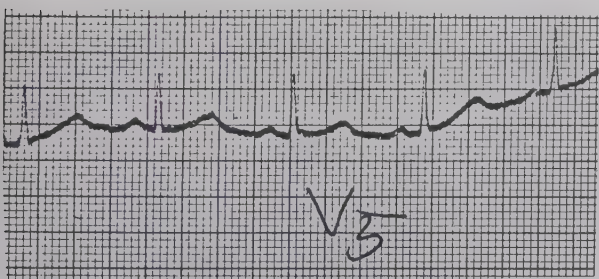
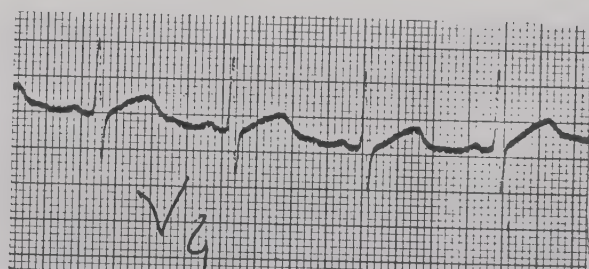
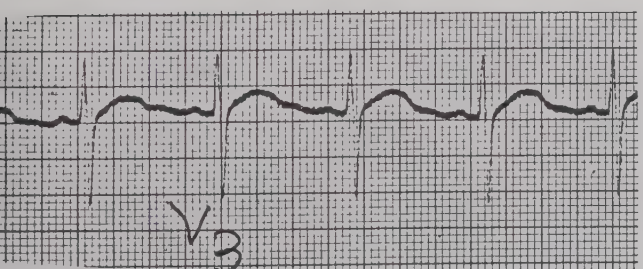
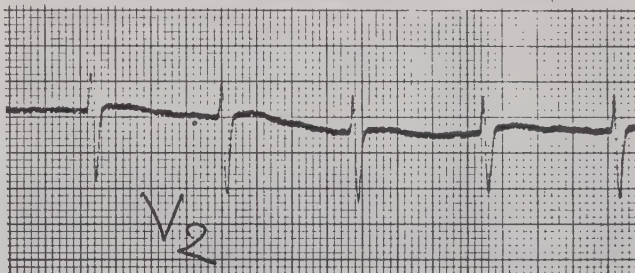
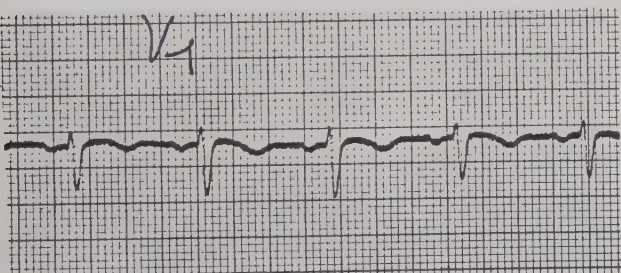
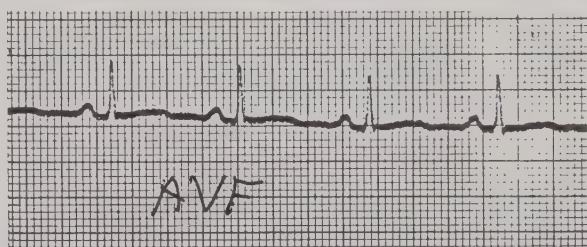
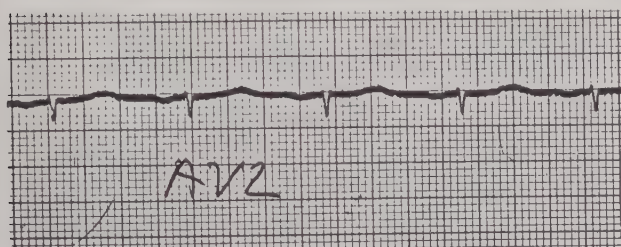
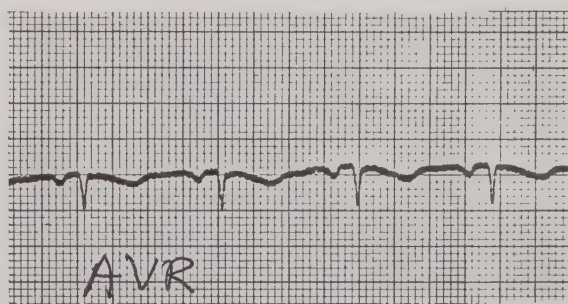
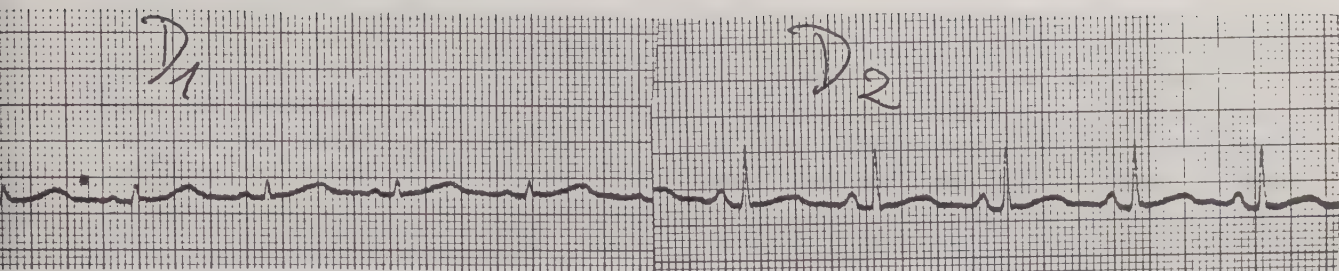
Pendant 24 h, la malade se plaindra de troubles visuels. Le lendemain de l'intoxication, la kaliémie remontera à 3,2 mEq/l

Evolution de la chloroquinémie et de la chloroquinurie

	chloroquinémie	chloroquinurie
23 septembre	2,7 mg/l	59 mg/l
24 septembre	1,98 mg/l	35 mg/l
25 septembre		40 mg/l
26 septembre	1,04 mg/l	34,8 mg/l

L'évolution sera favorable sans séquelles.





En somme, intoxication volontaire dans un but abortif avec 1 g de chloroquine. Un arrêt cardio-respiratoire dans un contexte d'hypokaliémie à 1,8 mEq/l sans élévation notoire de la chloroquinémie (2 mg/l), survenu 2 h 30 après la prise des comprimés, fut bien récupéré en réanimation. Les différents tracés E.C.G. objectivèrent des troubles de la conduction intraventriculaire et des troubles de la repolarisation, pendant 8 heures environ. Après 24 h de troubles visuels, disparition de tout signe clinique et guérison.

Observation n° 3

Melle B... Jocelyne, jeune fille de 20 ans, absorbe volontairement au cours d'un accès dépressif 15 comprimés de Nivaquine soit 1,5 g de chloroquine, dans la nuit du 27 mai 1971 entre 1 h et 5 h.

Jusqu'au mois de janvier de cette année, elle vivait au Sénégal avec ses parents ; elle prenait à titre prophylactique 100 mg de chloroquine par jour.

Après avoir ingéré ses comprimés, elle reste pendant la journée du 27 mai chez elle dans son lit. Mais sur les conseils de son médecin traitant elle entre dans le service le soir à 20 h 30, soit 15 h après l'absorption des comprimés.

A l'interrogatoire, on apprend qu'elle n'a présenté ni troubles digestifs, ni troubles visuels. La conscience est normale, les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques, il existe un myosis. La T.A. systolique est à 11 cm de Hg, le pouls est à 90 pulsations par minute. A 21 h, l'E.C.G. est le suivant :

- rythme sinusal à 85/mn
- PR : 0,16 s
- QRS : 0,08 à 0,10 s
- ST sur la ligne iso-électrique
- ondes T positives dans les dérivations périphériques. (On ne possède pas d'enregistrement dans les dérivations précordiales).

Etant donné qu'il s'est écoulé 15 h depuis l'absorption des comprimés, on se contente d'une surveillance cardioscopique, et l'on instaure une semi-diurèse neutre.

Au matin, la malade est anxieuse et agitée, elle se prête mal à l'interrogatoire. Elle se plaint de douleurs abdominales, mais il n'y a pas de grossesse, évolutive ou non. Le pouls est régulier, la T.A. systolique est à 9,5 cm de Hg. Le reste de l'examen est sans particularité.

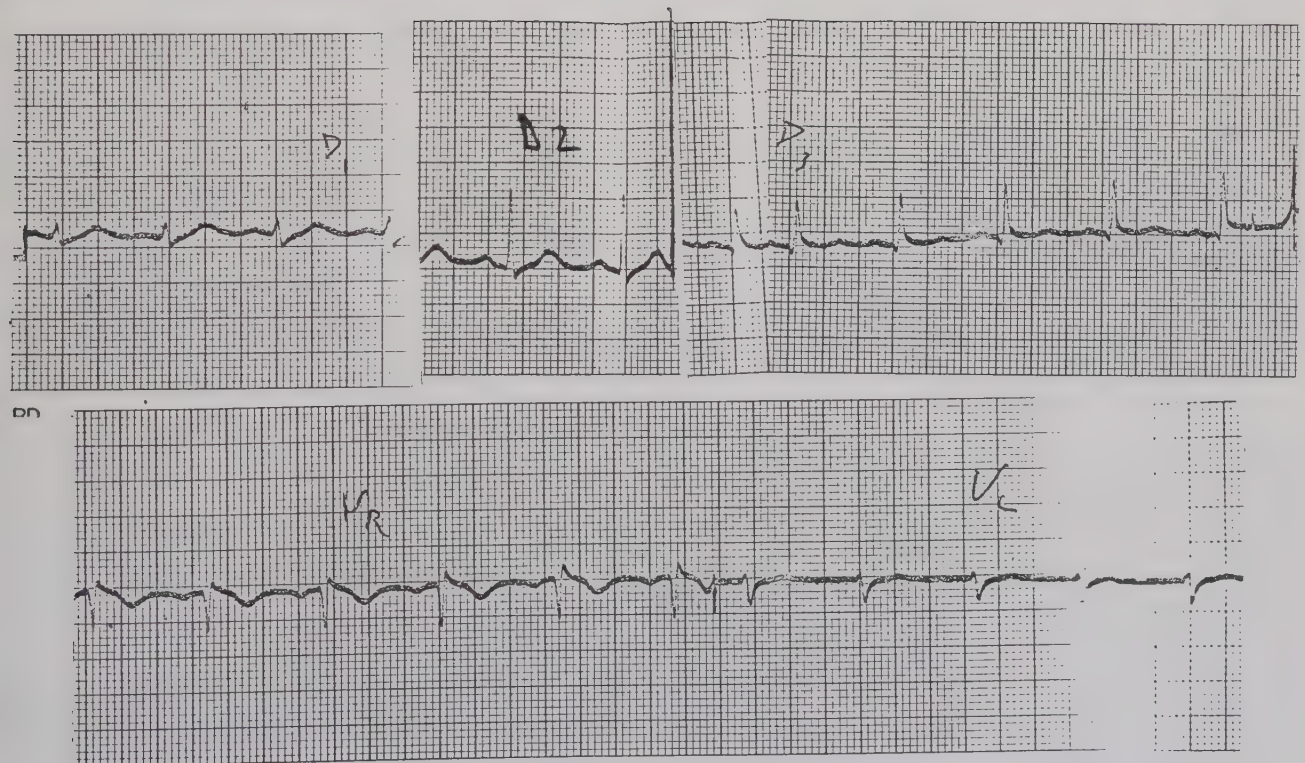
Les résultats de laboratoire sont les suivants :

- . chloroquinémie : 1,6 mg/l
- . ionogramme sanguin :
 - ✱ réserve alcaline : 23 mEq/l
 - ✱ chlore : 103 mEq/l
 - ✱ sodium : 141 mEq/l
 - ✱ potassium : 4,4 mEq/l
- . hématocrite : 42 %
- . Azotémie : 0,85 g/l
- . protéinémie : 72 g/l

Le 28 mai, la T.A. systolique est à 9,5 cm de Hg, l'examen clinique est satisfaisant. La recherche de chloroquine dans les urines est positive (+++). La malade sortira le même jour.

En somme, intoxication volontaire avec 1,5 g de chloroquine. Hormis un myosis et des douleurs abdominales constatés tardivement rien d'anormal ne sera constaté. Les taux sanguins de chloroquine restent peu élevés.

Guérison.



Observation n° 4

Mme D... Suzanne, âgée de 43 ans, est amenée dans le service du Pr. Motin le 1er novembre 1971 dans la nuit à 2 h. Dans l'après-midi et la soirée elle a absorbé 4 à 10 comprimés de Nivaquine, soit 0,4 g à 1 g de sulfate de chloroquine, et 3 comprimés de Sonuctane, soit 300 mg de Vinbarbital et 15 mg de Sécobarbital. Le médecin traitant appelé dans la nuit constate que la malade est inconsciente, a un pouls régulier à 100 par minute et une tension artérielle à 9-6. En outre, il signale que la malade a vomi au début de la nuit.

Antécédents personnels

- Une néphrite en 1953 ; depuis cette date, elle fait occasionnellement des poussées oédémateuses avec albuminurie.
- Une shigellose contractée lors d'un séjour en Afrique en 1957.
- Une hépatite virale en 1959.
- Depuis trois ans elle souffre par intermittence de douleurs dans le membre supérieur droit, dans la région occipitale et dans la région cervicale postérieure occasionnées par un traumatisme ancien au niveau de la colonne cervicale. Ces douleurs ont motivé la prescription régulière de Nivaquine.
- / A tout cela s'ajoute un terrain dépressif évoluant par poussées avec notamment une tentative de suicide par le Gardénal en 1956. Par ailleurs des insomnies obligent la malade à consommer fréquemment des barbituriques.

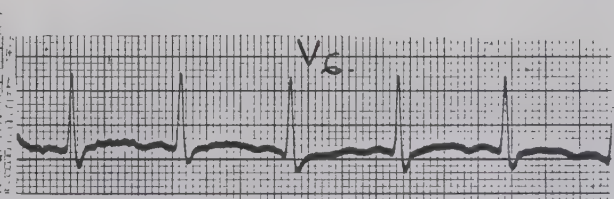
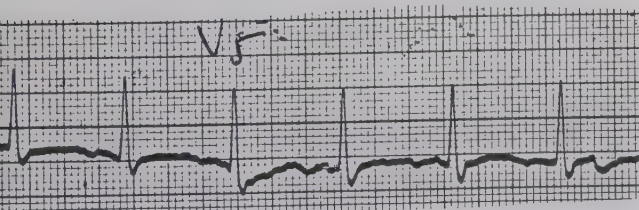
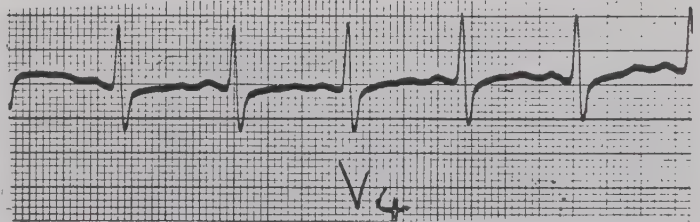
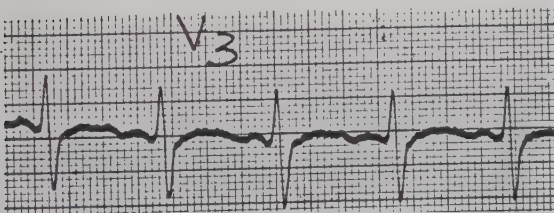
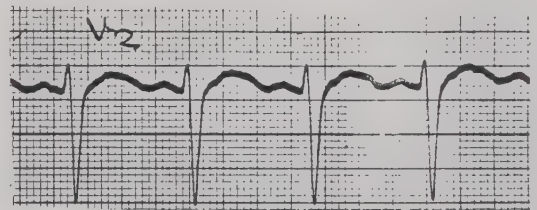
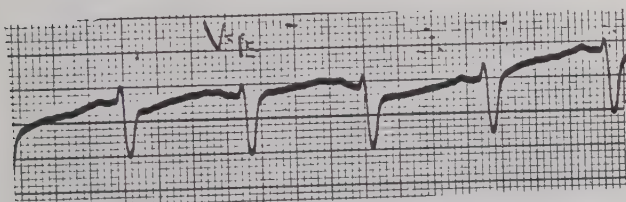
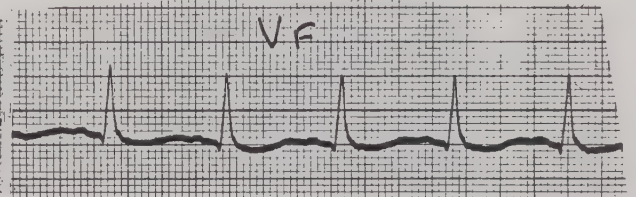
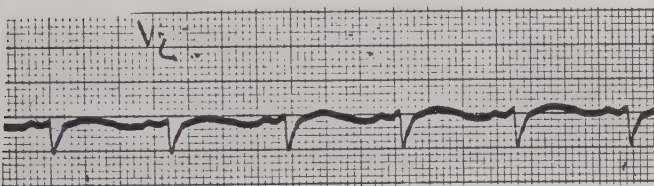
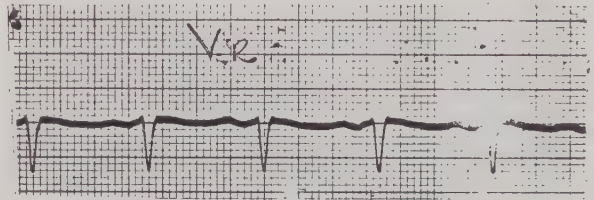
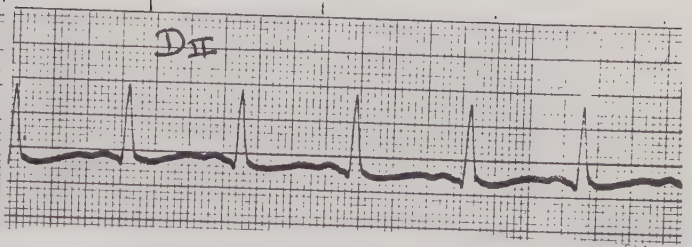
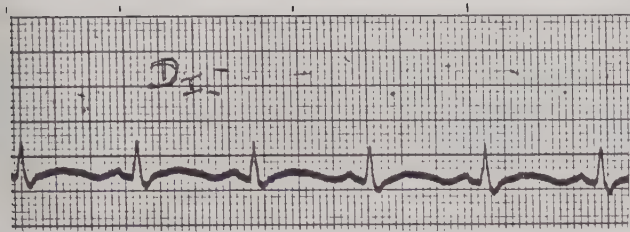
A l'entrée dans le service à 2 h du matin, la malade est somnolente, l'état de conscience est côté P3R1D1V1, selon la classification de Jouvét et Dechaume. Elle présente des troubles visuels, mais les pupilles sont normales. Le reste de l'examen neurologique est normal : tonus, réflexes ostéo-tendineux ; il n'y a pas de troubles moteurs. Elle présente également des vomissements.

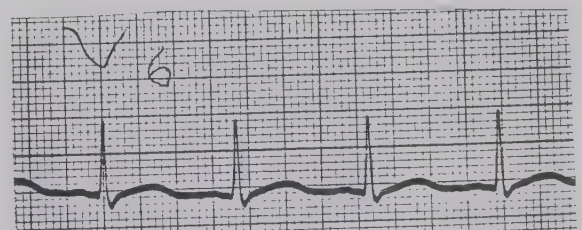
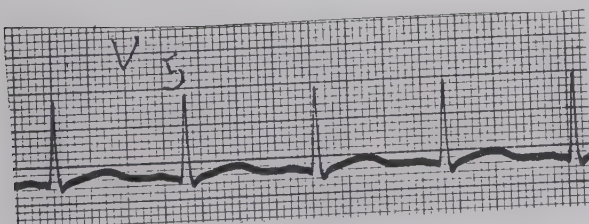
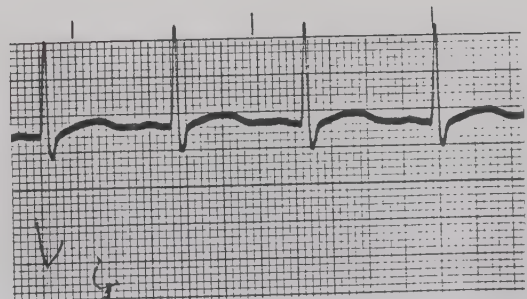
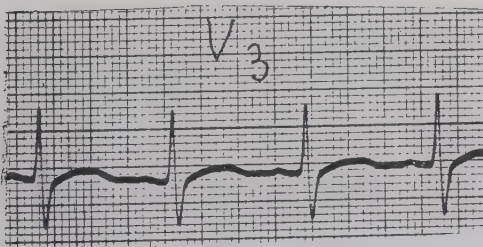
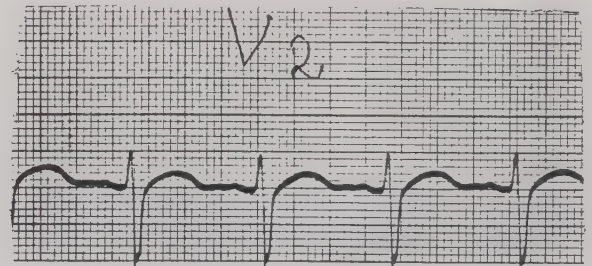
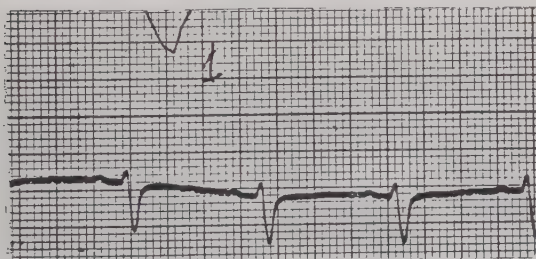
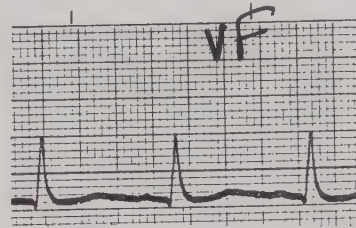
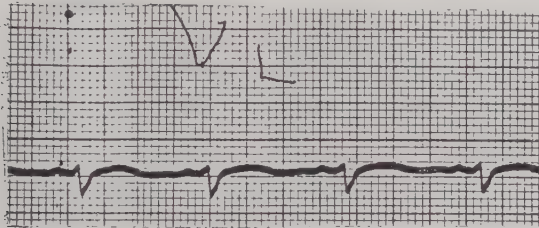
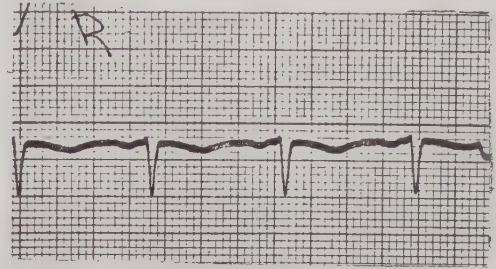
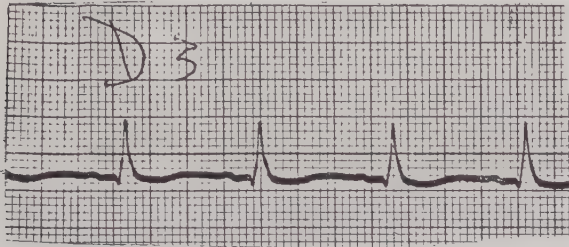
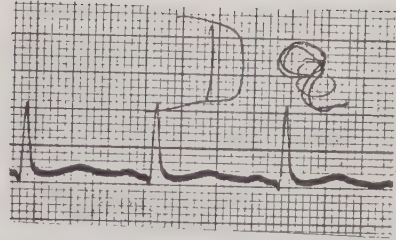
L'E.C.G. pratiqué à l'entrée présente les particularités suivantes :

- rythme sinusal à 90/mn
- PR = 0,14 s
- QRS = 0,12 s
- ondes T aplaties dans toutes les dérivations
- léger sus-décalage de ST en V2 et V3
- discret sous-décalage de ST en D2, D3 et VF
- QT difficile à évaluer : environ 0,44 s (N = 0,37 s)
- ondes U en V4 - V6

Le laboratoire confirme l'intoxication mixte à la chloroquine (+++ dans les urines) et aux barbituriques (barbitémie à 10 mg/l). Par ailleurs, nous notons :

- * albuminurie : +++
- * kaliémie : 3 mEq/l
- * réserve alcaline : 25 mEq/l





Jusqu'à 3 h du matin les troubles de la conscience vont s'aggraver : le coma devient P5R3D2V1, puis il redevient P3 et rapidement la conscience est normale. Une surveillance clinique est instituée, et on provoque une semi-diurèse neutre.

Le 1er novembre à 11 h, l'E.C.G. est le suivant :

- rythme sinusal à 90/mn
- PR = 0,16 s
- QRS = 0,12 s en D2, D3
- ondes T aplaties mais de façon moins accusée que sur le tracé précédent
- ST surélevé "en dôme" en VL, V2, V3 et V4
- QT = 0,44 s

L'examen clinique est alors satisfaisant.

En somme, intoxication mixte avec des doses modérées de chloroquine et de barbituriques. Le tableau clinique aura été dominé par un coma profond mais de courte durée, dans lequel l'influence des barbituriques aura été prédominante. Il n'y a pas eu de retentissements cardiovasculaires sérieux à la suite des troubles de la conduction et de la repolarisation constatés sur les tracés électrocardiographiques.

Guérison.

Observation n° 5

Mme D... Kheira, âgée de 23 ans, absorbe le 22 juillet 1972 à 11 h 30 de la Nivaquine dans un but suicidaire. Elle prétend avoir avalé environ 3 g de sulfate de chloroquine.

Nous relevons dans ses antécédents une luxation congénitale de la hanche.

Elle entre dans le service 2 h après l'ingestion des comprimés. Elle se plaint de troubles de la vue et de vertiges. Il n'y a pas de signes digestifs, respiratoires. L'examen neurologique est normal. La T.A. est 9,5-7, le pouls à 80/mn.

L'E.C.G. est le suivant :

- rythme sinusal à 90/mn
- PR : 0,14 s en D2, 0,16 s en D3 et VF, 0,12 s en V3
- QRS : 0,08 s
- QT : 0,36 s (N = 0,28 s à 0,33 s)
- diminution de l'amplitude de T dans l'ensemble des dérivations

Les résultats de laboratoire sont les suivants :

- * hémocrite : 43 %
- * azotémie : 0,11 g/l
- * protéinémie : 70 g/l
- * ionogramme sanguin :

réserve alcaline : 24 mEq/l

sodium : 145 mEq/l

potassium : 3,1 mEq/l

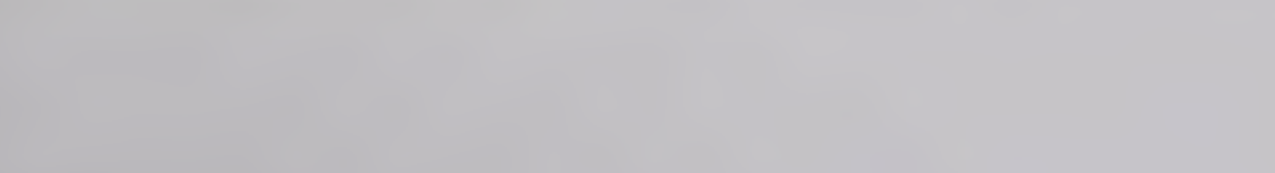
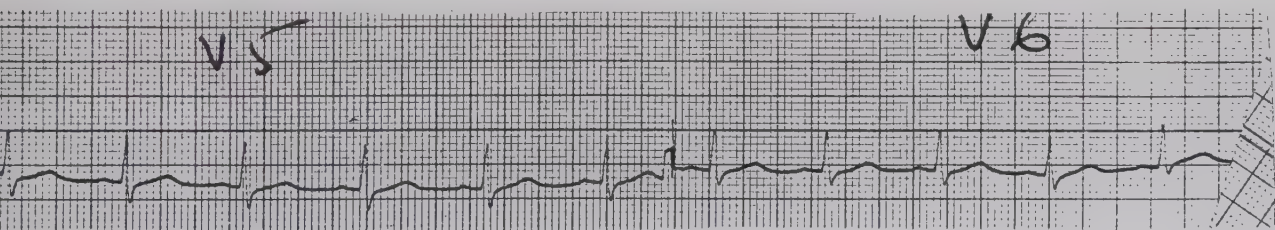
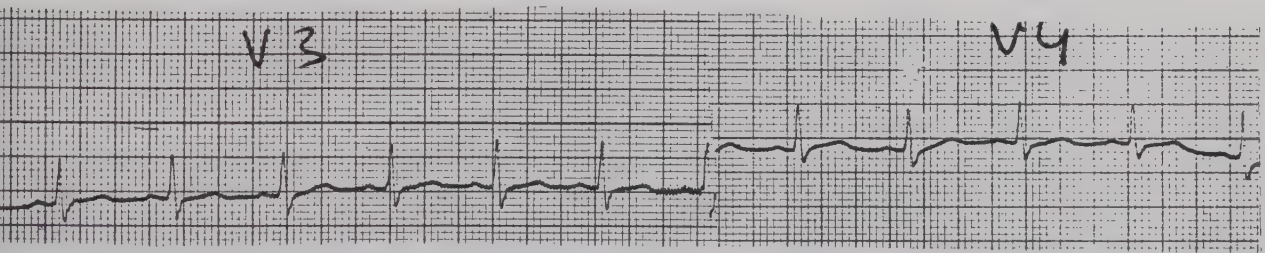
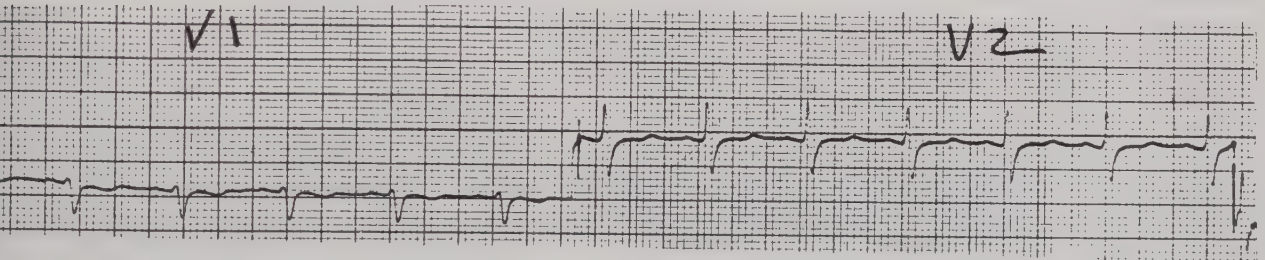
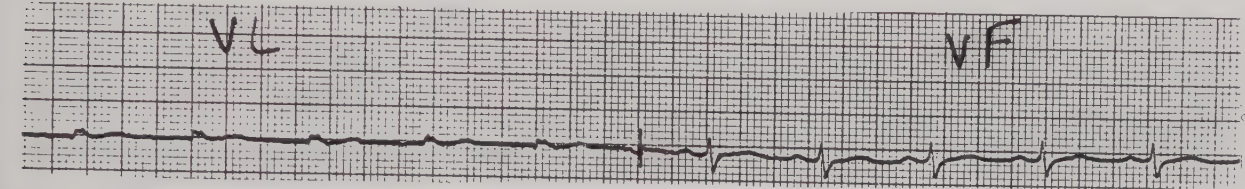
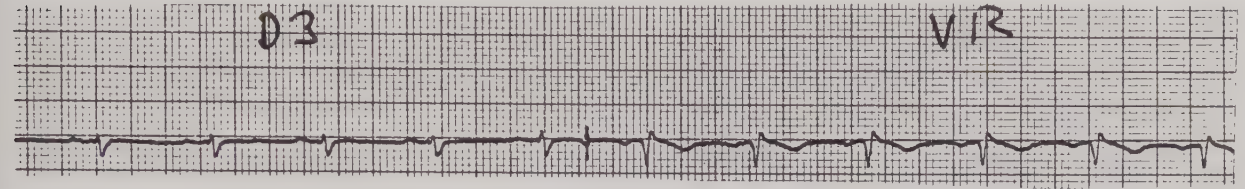
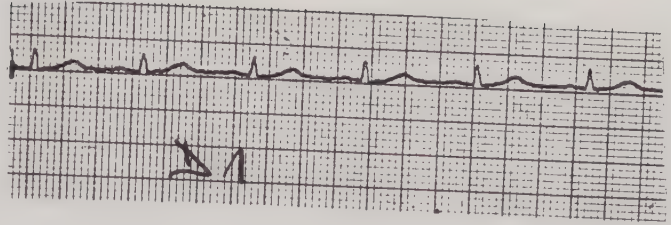
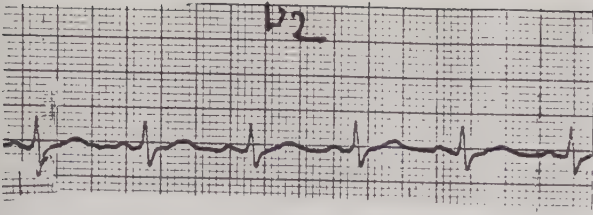
chlore : 113 mEq/l

Un lavage gastrique ainsi qu'une purgation saline sont pratiqués sous surveillance cardioscopique et sous perfusion de lactate de sodium. Un traitement vaso-dilatateur est prescrit : une ampoule de Nicyl-Papavérine (acide nicotinique et chlorhydrate de papavérine) toutes les 4 h.

La malade sort le 24 juillet.

En somme, intoxication volontaire par la chloroquine. L'évolution a été marquée par des troubles visuels. Aucun signe de gravité au cours de l'évolution clinique qui fut brève. La dose ingérée mentionnée par la malade est surement exagérée.

Guérison sans séquelles.



Observation n° 6

Mme B... Thérèse, âgée de 23 ans, absorbe dans un but suicidaire 20 comprimés de Nivaquine, soit 2 g de sulfate de chloroquine, et 12 comprimés de Glyo-6, soit 1,2 g de Piridoxilate, le 20 avril 1973 à 18 h au cours d'une scène de ménage.

A 20 h, elle commence à vomir en abondance. Elle entre dans le service à 23 h 30.

Dans ses antécédents, nous notons que cette jeune femme originaire du Cameroun a contracté le paludisme dans son pays, et qu'il lui arrive de connaître des accès fébriles, pour lesquels elle se prescrit de la Nivaquine.

A l'entrée la malade est nauséuse, présente des vertiges et une sensation de bouche sèche.

A l'examen clinique :

- . mydriase bilatérale
- . diminution du tonus musculaire
- . abolition des réflexes ostéo-tendineux
- . le reste de l'examen est normal : il n'y a pas de troubles de la conscience, le pouls est à 90/mn, la TA est à 12,5.

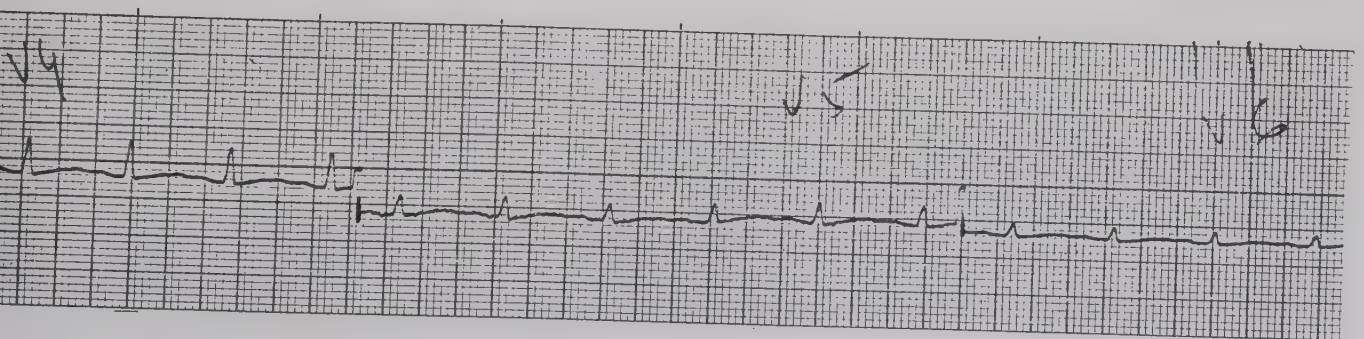
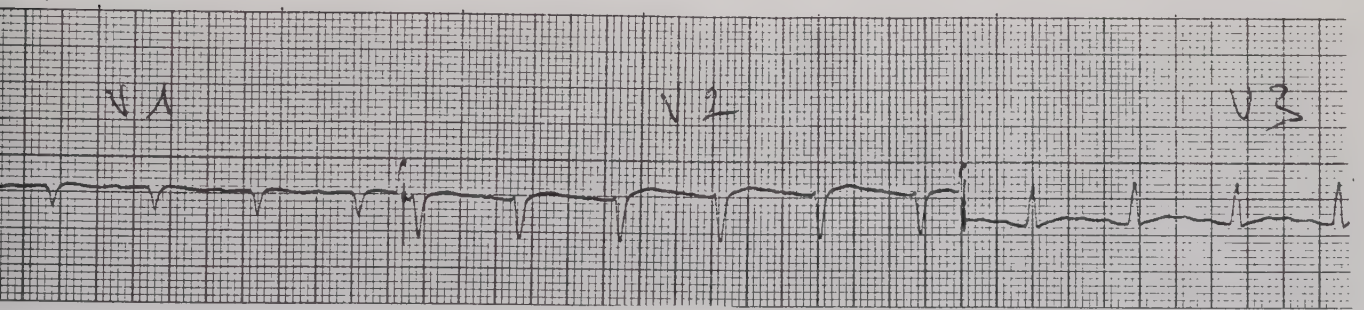
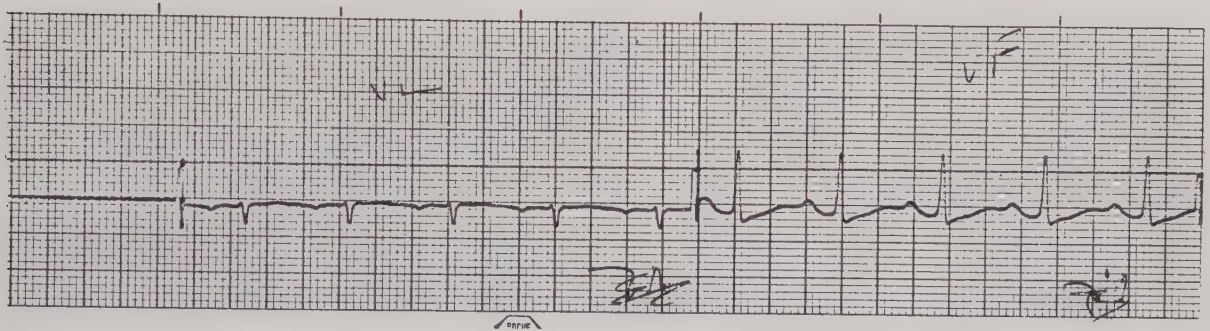
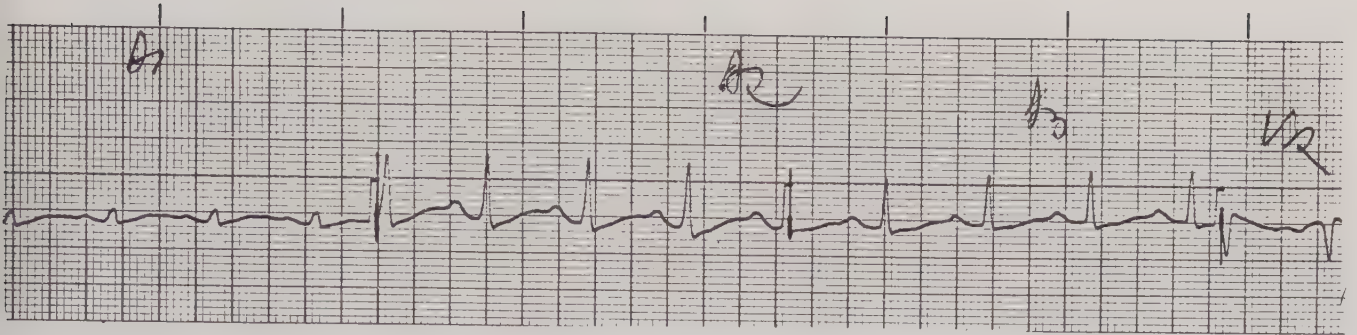
L'E.C.G. est le suivant :

- rythme sinusal à 100/mn
- PR : 0,16 s en D2 ; 0,20 s en D3
- QRS : 0,08 s
- segment ST sous-dénivelé en D2, VF (2 mn) ; il est discrètement sur-élevé dans les dérivations précordiales droites
- les ondes T sont aplaties dans l'ensemble des dérivations

Après une purgation saline, on prescrit des boissons abondantes et la malade est placée sous surveillance clinique. Elle reçoit une ampoule de Nicyl-Papavérine par voie intra-musculaire toutes les 4 heures.

Le laboratoire met en évidence dans les urines :

- * nivaquine : +++
- * phénothizines : 0
- * barbituriques : +
- * salicylés : 0
- * imipramine : 0



Le lendemain matin les nausées suivies de vomissements jaune clair persistent, mais la mydriase a disparu. La TA systolique est à 10,5 cm de Hg.

En somme, intoxication avec 2 g de chloroquine ayant entraîné des troubles digestifs, des vertiges et des troubles oculaires. Sur le plan cardiovasculaire, seul l'E.C.G. objective des troubles de la repolarisation.

Guérison.

Observation n° 7

Melle S... Hélène, jeune malgache de 22 ans, absorbe dans un but suicidaire 16 comprimés de Nivaquine, soit 1,6 g de sulfate de chloroquine, le 1er juin 1974 à 1 h dans la nuit. Elle a des problèmes de mésentente avec la famille de son fiancé qui l'héberge en ce moment.

Une heure plus tard, elle entre dans le service : elle présente déjà des vomissements et se plaint de troubles oculaires. A l'examen clinique, la malade est hypotonique, les réflexes ostéo-tendineux sont faiblement obtenus aux membres inférieurs. Le reste de l'examen est normal : la TA est à 8-5, le pouls est régulier à 70 pulsations par minute, il n'y a pas de troubles de la conscience, l'examen du F.O. est normal.

L'E.C.G. est le suivant :

- rythme sinusal à 80/mn
- PR : 0,16 s à 0,18 s
- QRS : 0,10 s à 0,12 s en V1, V2
- discrète élévation du segment ST "en dôme" en V1 V2
- ondes T aplaties dans toutes des dérivations

La recherche de Nivaquine dans les urines est positive (++). On pratique un lavage gastrique et une purgation au mannitol, puis on institue une surveillance E.C.G.

L'E.C.G. pratiqué dans la matinée du 1er juin est le suivant :

- rythme sinusal à 80/mn
- amélioration de la conduction intra-ventriculaire : QRS = 0,08 s
- normalisation des ondes T en D1, D2, VL et les précordiales

L'examen clinique ce même jour est normal. La malade quitte le service.

En somme, intoxication volontaire avec 1,6 g de chloroquine entraînant des troubles oculaires, digestifs et neurologiques. Notons la disparition rapide des troubles de la conduction et de la repolarisation apparus sur les tracés E.C.G.

Guérison.

Observation n° 8

Mme T... Dominique, âgée de 25 ans, absorbe le 22 juillet 1974 vers 14 h dans une intention suicidaire 30 comprimés de Librium, soit 150 ou 300 mg de chlórdiazépoxide, et 30 comprimés de Nivaquine, soit 3 g de sulfate de chloroquine.

Dans ses antécédents il faut noter qu'elle a contracté le paludisme en 1970. Depuis cette date elle prend régulièrement de la Nivaquine. Elle a cessé tout traitement depuis six mois.

Elle arrive à l'hôpital à 20 h, présentant un état de conscience côté P2RIDIVI selon la classification de Jouvét et Dechaume. A ce moment la chloroquinémie est à 3 mg/l, la réserve alcaline à 19 mEq/l et la kaliémie à 2 mEq/l.

L'E.C.G. présente les particularités suivantes :

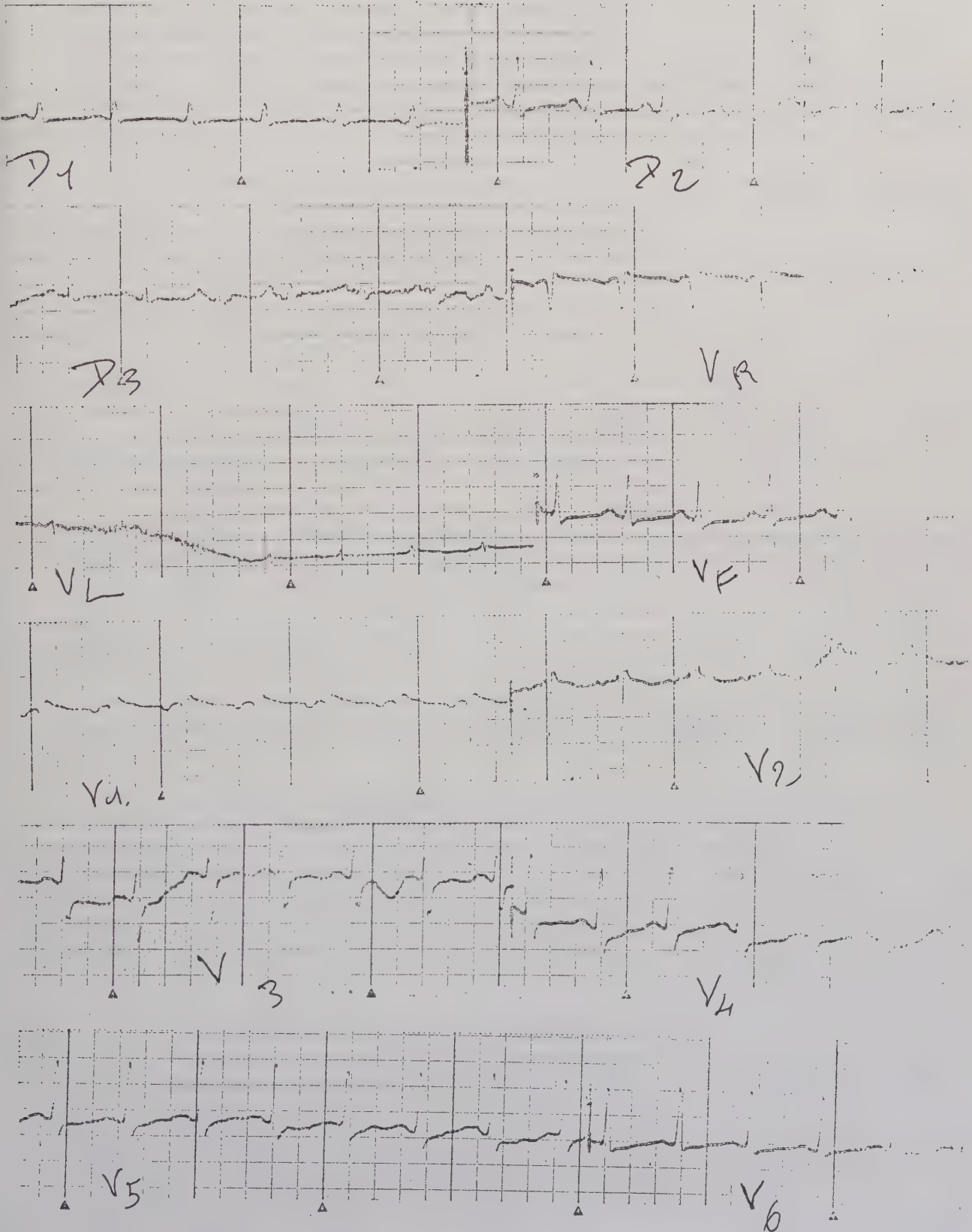
- rythme sinusal à 100/mn
- onde P : 0,12 s
- PR : 0,16 s à 0,18 s
- QRS : 0,12 s
- image de bloc de branche droit incomplet avec aspect Qr en V1 et rSr' en V2
- sous-décalage de ST : 1 mm en VF ; 2 mm en V4
- ondes T aplaties dans toutes les dérivations
- QT non mesurable

On décide de pratiquer un lavage gastrique. Mais au moment de passer la sonde survient un arrêt respiratoire rapidement suivi d'un arrêt cardiaque avec pupilles en mydriase. Un massage cardiaque externe et une ventilation au masque sont entrepris pendant le transfert de la malade dans le service de Réanimation spécialisée du Pr. Motin. Elle est, alors, intubée, mise sous respirateur artificiel (Cellog) et on injecte par voie endo-veineuse trois ampoules d'Isuprel, soit 0,6 mg de chlorhydrate d'isoprénaline. Le coeur repart en tachycardie ventriculaire. Deux chocs électriques feront réapparaître un rythme sinusal. La T.A. systolique est à 8 cm de Hg ; la mydriase disparaît et on obtient le réflexe pupillaire à la lumière. Au cours de cette réanimation la malade a reçu en outre deux flacons de Tham en perfusion intraveineuse.

A ce moment l'E.C.G. est le suivant :

- rythme sinusal à 120/mn
- PR : 0,16 s en précordiales droites
- les complexes QRS ne semblent pas élargis, mais ils sont difficilement mesurables en raison des troubles importants de la repolarisation portant sur le segment ST
- sous-décalage important de ST en D1, VL, V4, V5 et V6

L'ECG à l'entrée



- sus-décalage de ST en D3, VF, V1, V2 et V3 avec aspect d'onde de Pardee.
- image de bloc de branche droit incomplet
- QT difficilement mesurable

Dans le même temps l'examen neurologique ne montrait aucune particularité. La TA est à 10-6. L'auscultation cardiaque est normale. La mise en évidence d'un spasme artériel à l'examen du fond d'oeil fait pratiquer une injection rétro-bulbaire de Nicyl Papavérine (acide nicotinique et chlorhydrate de papavérine). On décide la mise en place d'une sonde endo-cavitaire d'entraînement électro-systolique à visée préventive, et une séance d'épuration extra-rénale.

Pendant l'E.E.R. à minuit l'E.C.G. montre les particularités suivantes dans les dérivations périphériques :

- rythme sinusal à 100/mm
- PR : 0,16 s en D2 (onde P : 0,12 s)
- QRS : 0,06 s
- ST sur la ligne isoélectrique
- ondes T aplaties

Le 23 juillet au matin la chloroquinémie est à 6 mg/l, la kaliémie est à 2,6 mEq/l.

La malade fait plusieurs accès de tachycardie ventriculaire-torsades de pointe, réduits au début par choc électrique, puis par simple percussion thoracique, les accès suivants par stimulation ventriculaire à fréquence rapide : 180-200 par minute. Devant la répétition des accès, on maintient une stimulation permanente à 120-130 par minute, à visée préventive, elle est bien supportée par la malade, tout en se gardant la possibilité de stimuler à 180-200 par minute en cas d'accès de troubles rythmiques.

Par ailleurs devant le taux élevé de chloroquinémie (6 mg/l) une épuration extra-rénale prolongée est décidée et commencée ce même jour à 14 h.

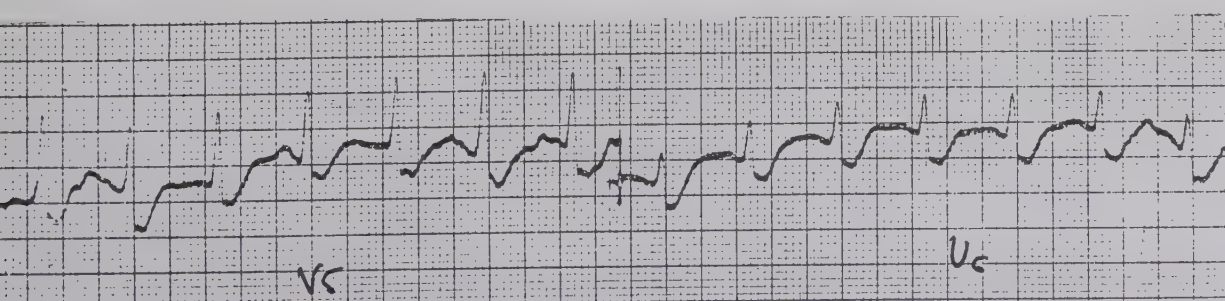
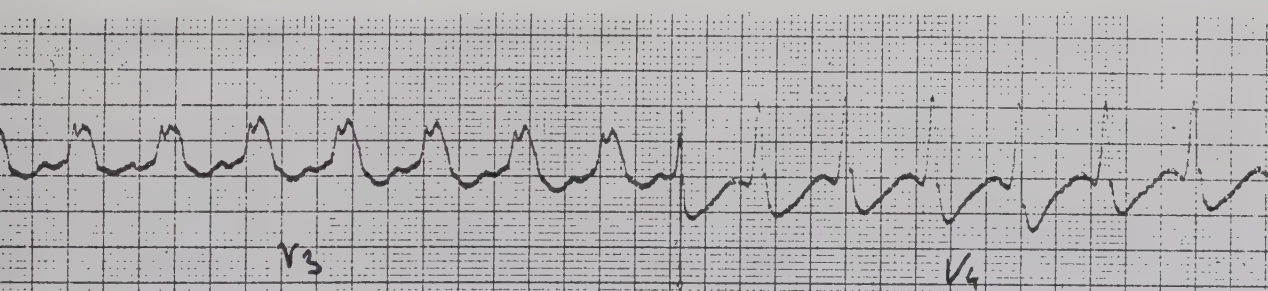
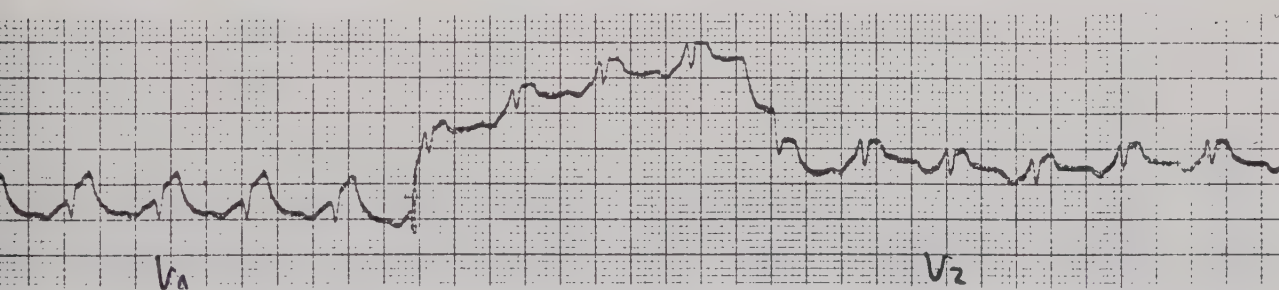
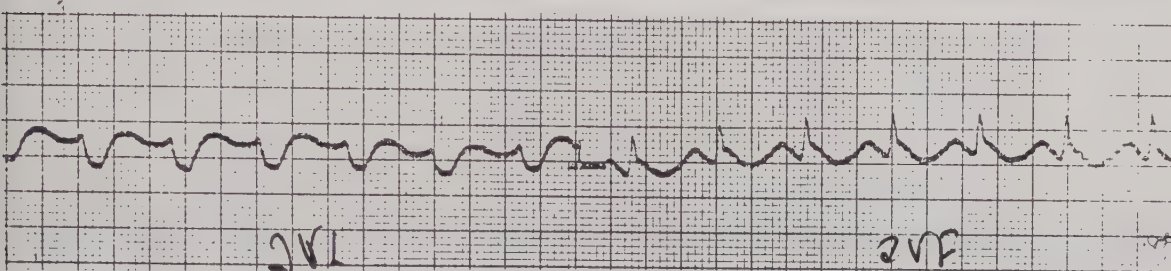
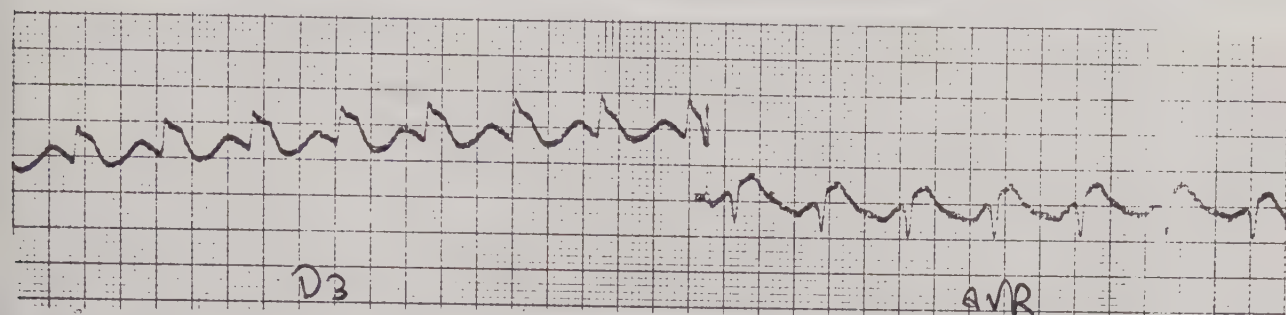
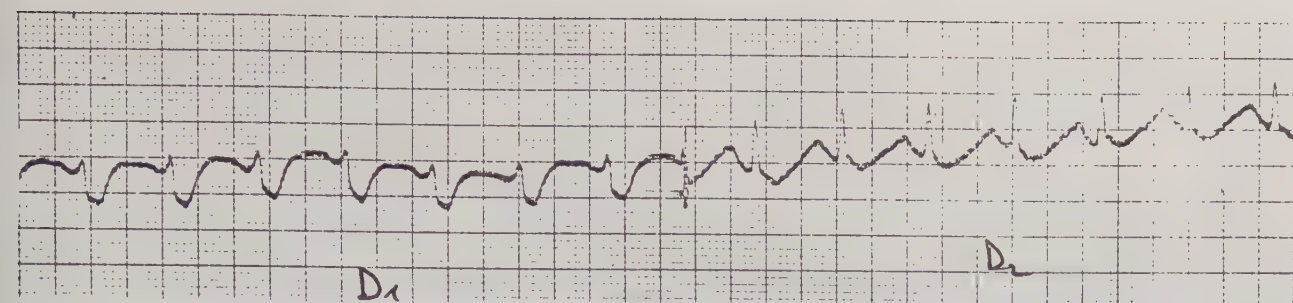
Au cours de la journée la kaliémie sera notée à 3,3 mEq/l et 3,2 mEq/l. Deux tentatives de diarrhée provoquée échoueront.

Chloroquinémie pendant l'E.E.R.

23 juillet à 20 h	5 mg/l
24 juillet à 4 h	7,2 mg/l
24 juillet à 8 h	4 mg/l

L'élimination de la chloroquine dans le bain de dialyse s'est révélée nulle, par contre l'élimination urinaire est bonne : 21 mg/l pour une diurèse de 2,5 l entre le 23 juillet à 14 h et le 24 juillet à 8 h.

L'héparinisation au cours de l'épuration extra-rénale entraîne la formation d'hématomes orbitaires bilatéraux importants à la suite des injections rétro-bulbaires de vaso-dilatateurs. Pour cette raison l'E.E.R. est arrêtée dans la matinée du 24 juillet, et remplacée par une diurèse forcée de 12 litres par 24 h. Le dernier épisode de torsades de pointe remonte à 23 h le 23 juillet, il a régressé spontanément. Le F.O. est devenu normal :



Après rescussitation

il n'y a plus de spasme artériolaire ou artériel. La kaliémie s'améliore

24 juillet : 4,2 mEq/l ; 4,9 mEq/l

26 juillet : 4,8 mEq/l

28 juillet : 4,7 mEq/l

Cependant 48 heures après l'absorption des comprimés la chloroquinémie se situe encore à 5,6 mg/l

Evolution des dosages biologiques

	chloroquinémie	chloroquinurie
8°h	3 mg/l	
18°h	6	
30°h	5	
38°h	7,2	52,5 mg/2,51 entre le 23
42°h	4	juillet à 14 h et le 24
47°h	5,6	juillet à 8 h
3°j		145 mg/24 h
4°j	4,8	125 mg/24 h
5°j	5,6	
6°j	3,8	
7°j	0,8	125 mg/1
8°j	2	

Tracé E.C.G. du 27 juillet

- ondes T aplaties dans toutes les dérivations
- ondes U en V2, V3, V4 et V5

Tracé E.C.G. du 28 juillet

- même tracé que le précédent

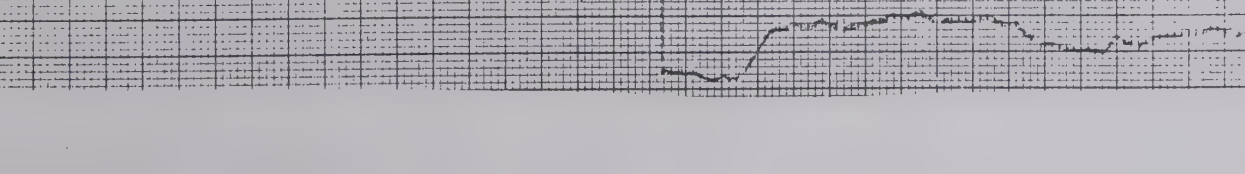
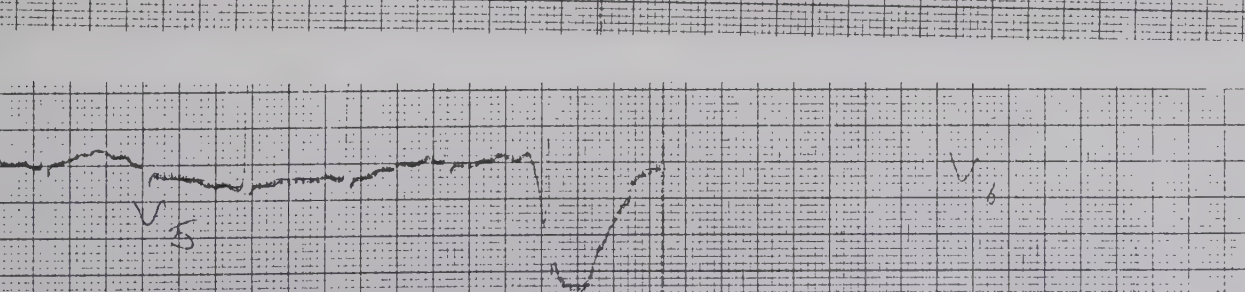
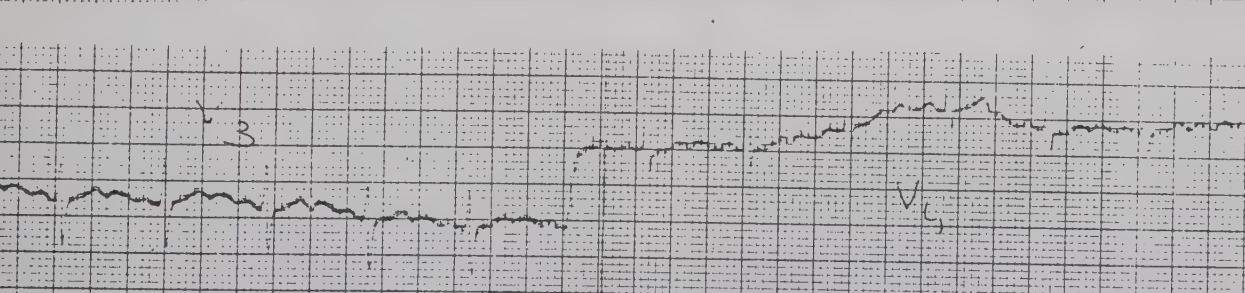
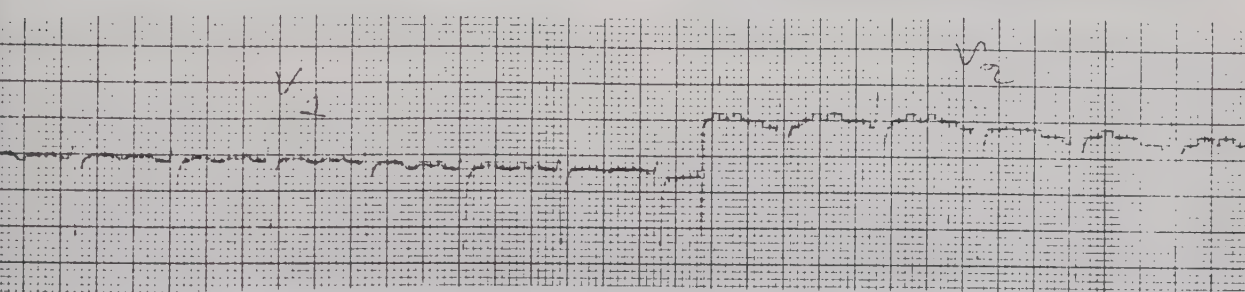
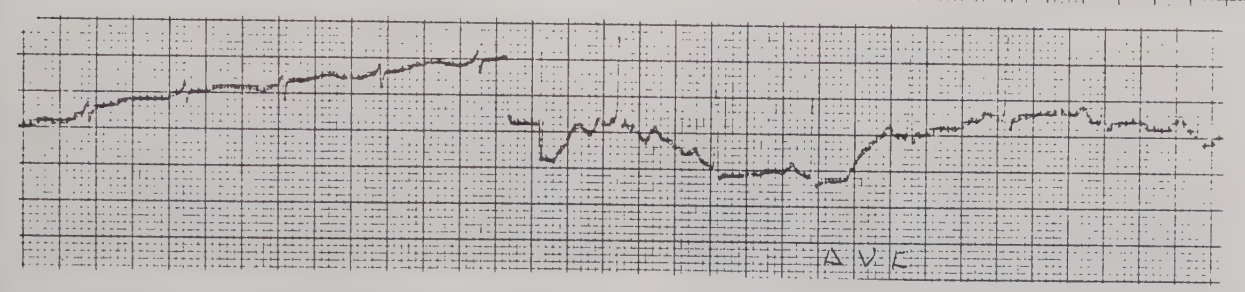
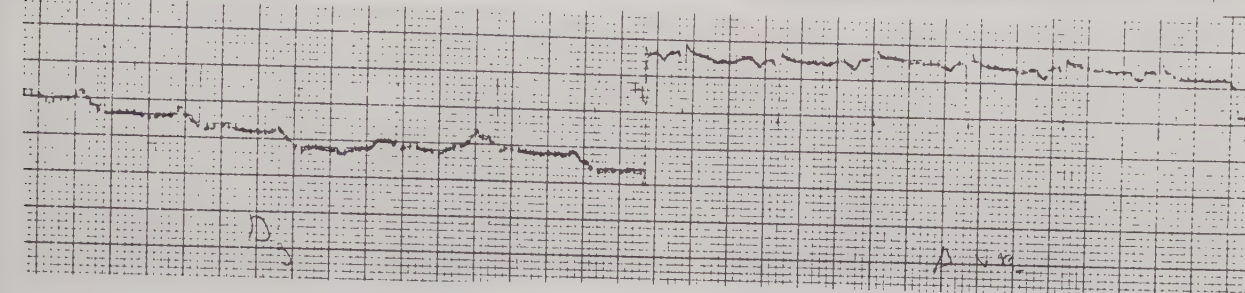
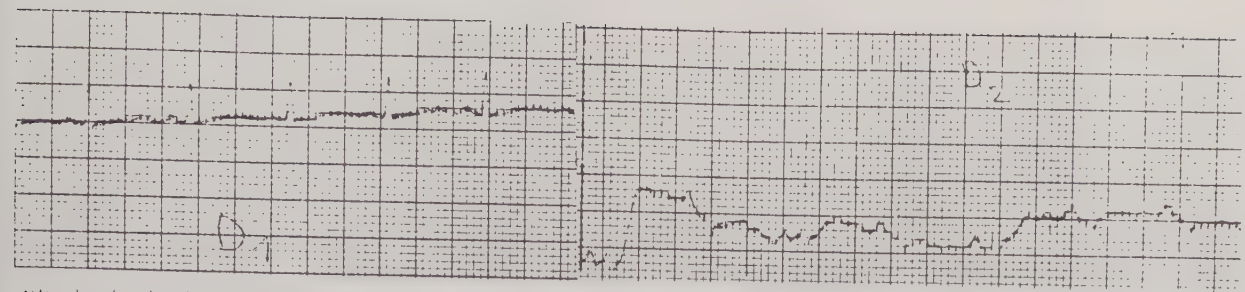
Tracé E.C.G. du 30 juillet

- l'onde T se dessine surtout en D1 et D2, et dans les dérivations précordiales gauches
- QT = 0,40 s (N = 0,33)
- segment ST sus-dénivelé en V3
- aspect de bloc de branche droit incomplet : rqr' dans les dérivations précordiales droites

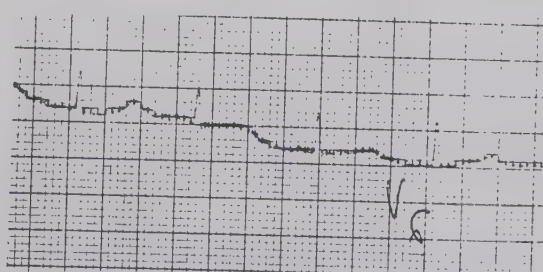
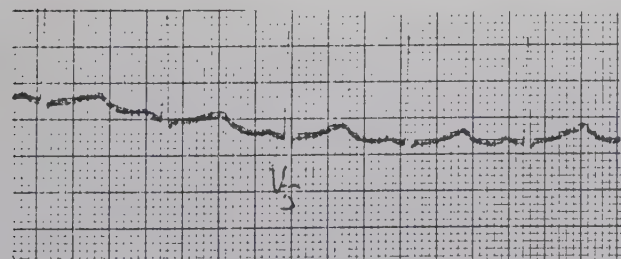
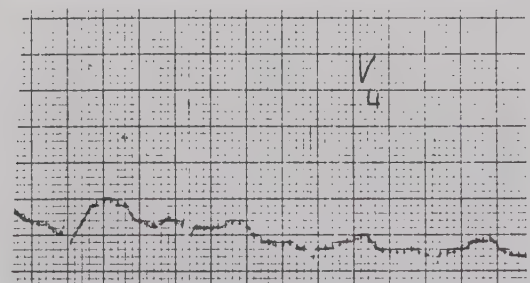
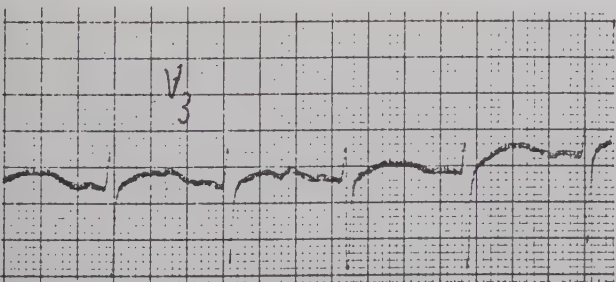
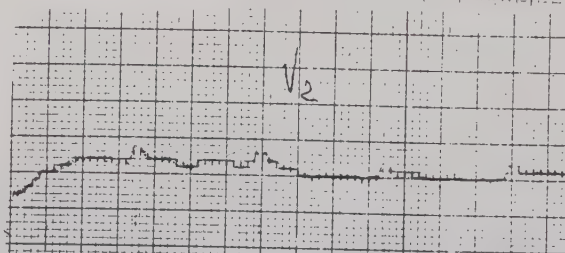
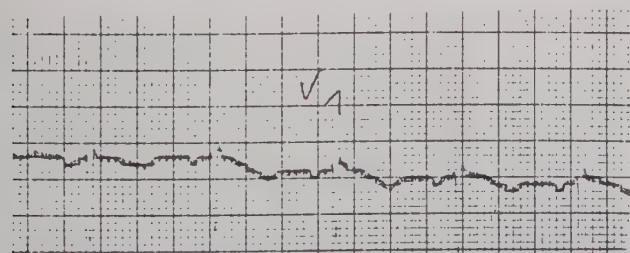
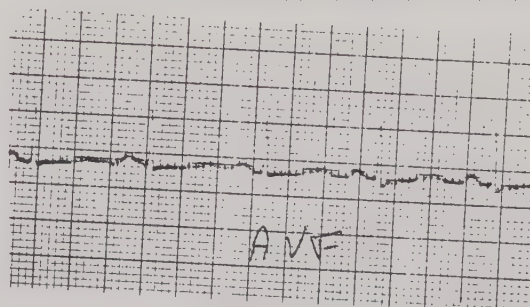
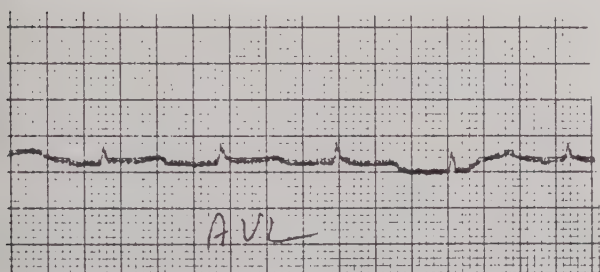
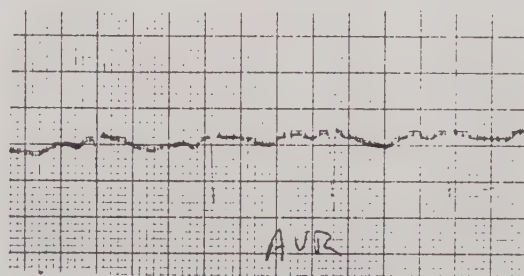
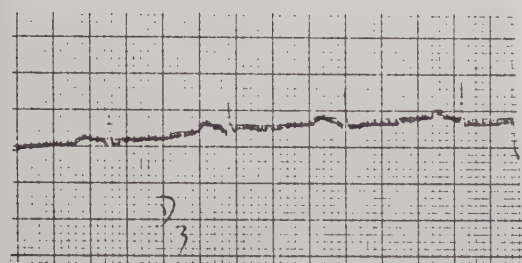
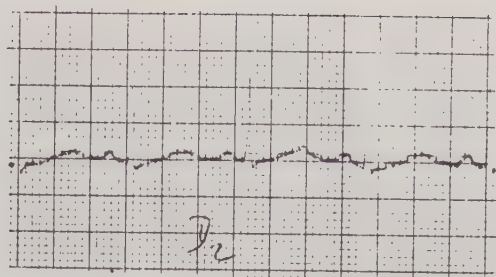
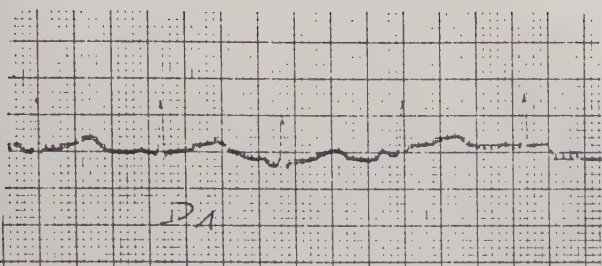
La diurèse forcée de 12 litres poursuivie en raison de son efficacité sera maintenue jusqu'au 30 juillet.

Un incident probablement infectieux avec hyperthermie à 38° se produisit le 27 juillet. On administra de l'ampicilline, le rôle de la sonde

ECG du 27 juillet



ECG du 30 juillet



d'entraînement électro-systolique fut évoqué. Dès le 31 juillet la malade fut transférée dans un autre service où fut abordé l'aspect psychologique de la tentative de suicide.

En somme, intoxication volontaire mixte avec Librium et 3 g de chloroquine. L'évolution favorable fut émaillée de graves accidents cardiaques : arrêt cardiaque déclenché par le lavage gastrique, puis accès de tachycardie en torsades de pointe favorisés par une hypokaliémie persistant jusqu'au deuxième jour et un taux élevé de chloroquinémie constaté jusqu'au 8^e jour. Les tracés E.C.G. ont montré des troubles de la repolarisation ventriculaire jusqu'au 6^e jour. L'efficacité de l'épuration extra-rénale fut mise en doute par l'absence de chloroquine dans le bain de dialyse ; par contre la diurèse forcée a donné de bons résultats.

Observation n° 9

Mme V... Christiane, âgée de 39 ans, se présente elle-même dans le service le 10 novembre 1974 à 19 h après avoir absorbé dans un but suicidaire 10 comprimés de Nivaquine, soit 1 g de sulfate de chloroquine, 5 heures plus tôt.

Cette femme a vécu 12 ans en Afrique où elle a contracté le paludisme. Elle a également été soignée pour des épisodes de pyélonéphrite à colibacilles à répétition.

A l'entrée dans le service, elle se plaint de vertiges, elle signale avoir vomi. L'examen clinique est entièrement négatif, l'examen du fond d'oeil est normal. L'E.C.G. est le suivant :

- rythme sinusal à 80/mn
- PR : 0,12 s
- QRS : 0,10 s à 0,12 s
- aspect de bloc de branche droit incomplet
- sus-décalage de ST dans les dérivations précordiales droites
- diminution de l'amplitude de T
- QT = 0,44 s (N = 0,35 s)

Un lavage gastrique est pratiqué sous surveillance cardioscopique.

données de laboratoire :

- * chloroquinémie : 8 mg/l puis 3,6 mg/l
- * kaliémie : 3,8 mEq/l puis 2,8 mEq/l
- * présence de chloroquine dans le liquide de lavage gastrique : ++++

Une diurèse alcaline est instaurée avec deux litres de sérum bicarbonaté isotonique, 200 ml de sérum bicarbonaté hypertonique et 8 g de chlorure de potassium. Puis 500 ml de sérum salé isotonique et 500 ml de sérum glucosé isotonique jusqu'au lendemain à 10 h. La kaliémie remontera à 4 mEq/l dans la matinée.

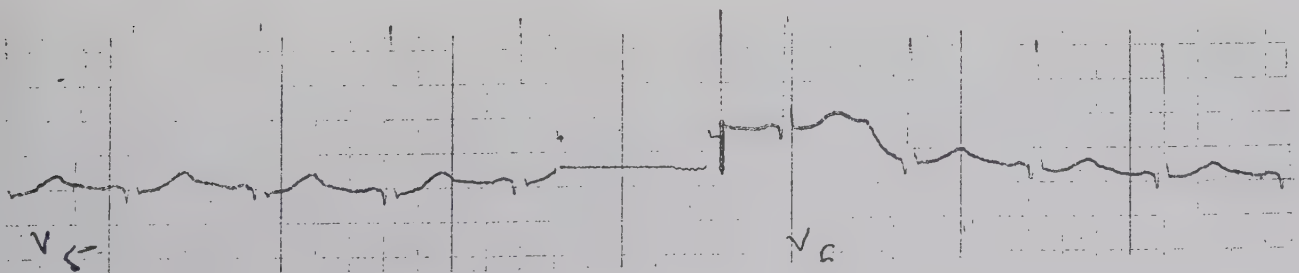
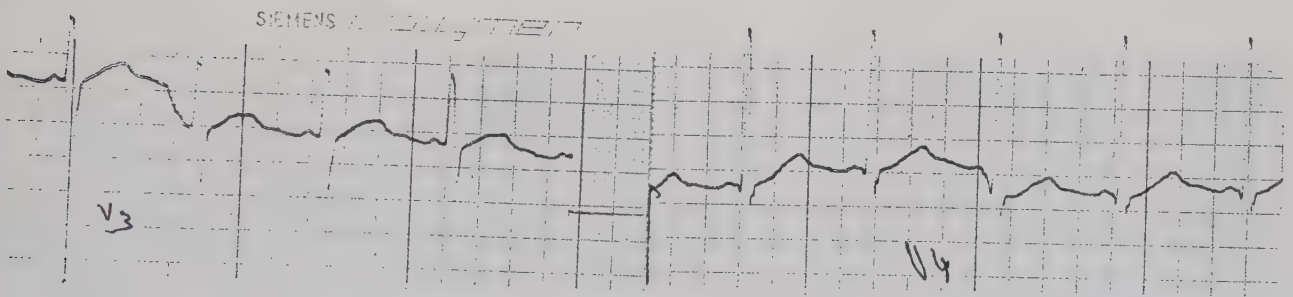
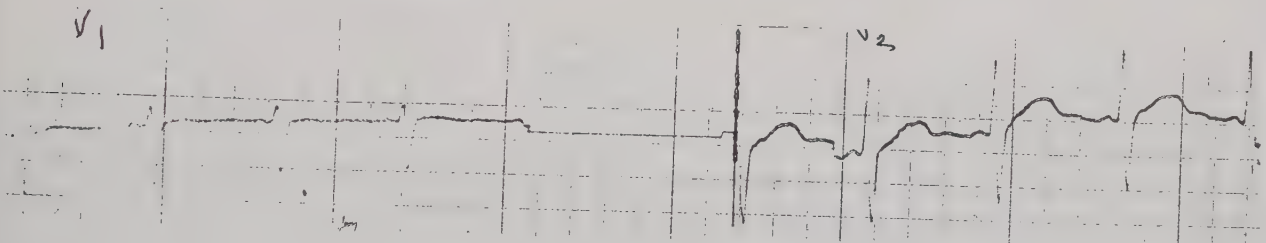
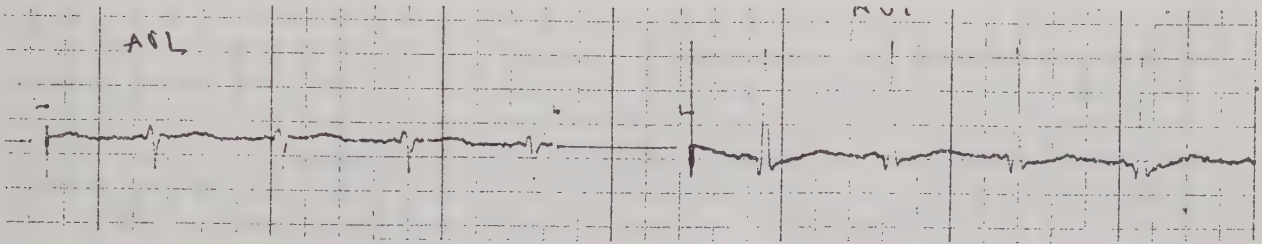
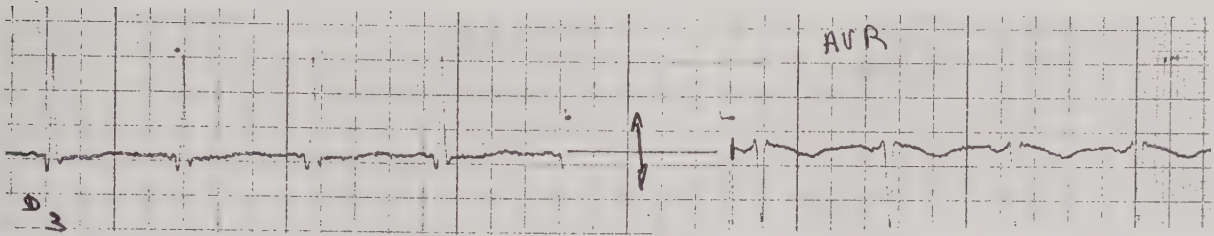
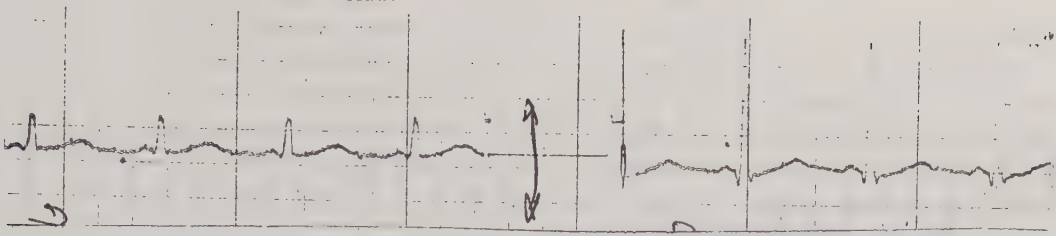
L'E.C.G. s'améliore également :

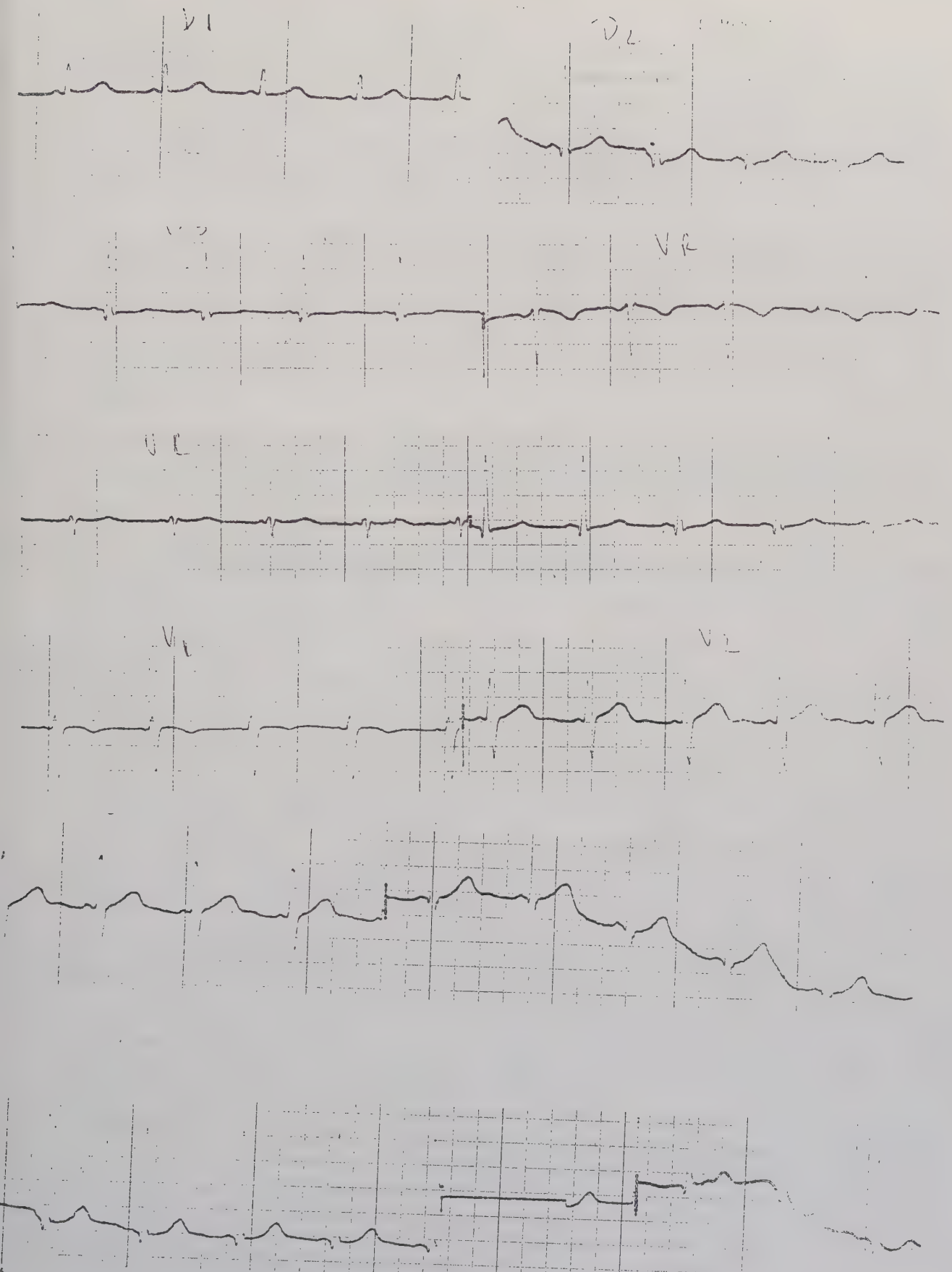
- nette amélioration des troubles de la repolarisation avec normalisation des ondes T. Il persiste cependant un sous-décalage de ST en V2-V3.

L'évolution sera favorable.

En somme, intoxication volontaire avec 1 g de chloroquine. La malade a présenté rapidement des vertiges, des vomissements ainsi que des troubles de la repolarisation ventriculaire sur les tracés E.C.G. Evolution favorable en moins de 24 h.

Guérison.





Observation n° 10

Melle B... Solange, jeune fille de 17 ans, absorbe 13 ou 14 comprimés de Nivaquine, soit 1,3 ou 1,4 g de sulfate de chloroquine, le 8 décembre 1974 vers minuit dans une intention suicidaire.

A l'entrée dans le service du Pr. Motin à 5 h, aucune anomalie n'est mise en évidence à l'examen clinique. La malade signale cependant avoir vomi deux ou trois fois et avoir présenté un brouillard visuel vers 3 h. La T.A. est à 11-8. L'E.C.G. présente les particularités suivantes :

- rythme sinusal à 75/mn
- PR : 0,16 s en D2
- QRS : 0,10 s
- aplatissement des ondes T dans toutes les dérivations
- sus-décalage de ST "en dôme" dans les dérivations précordiales droites.
- existence d'ondes U

La chloroquinémie est à 2,5 mg/l. On pratique un lavage gastrique, une injection rétro-bulbaire bilatérale de Nicyl (50 mg de nicotinate de sodium) en raison des troubles visuels qu'a présentés la malade. Et on provoque une diurèse forcée.

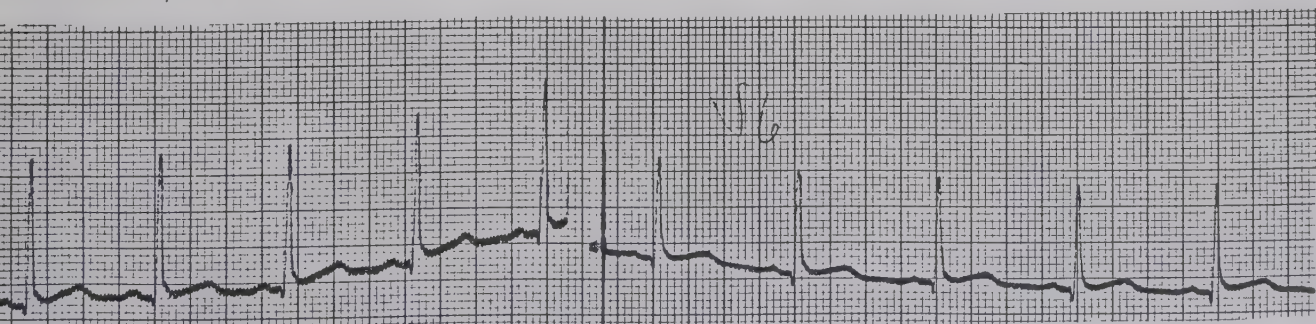
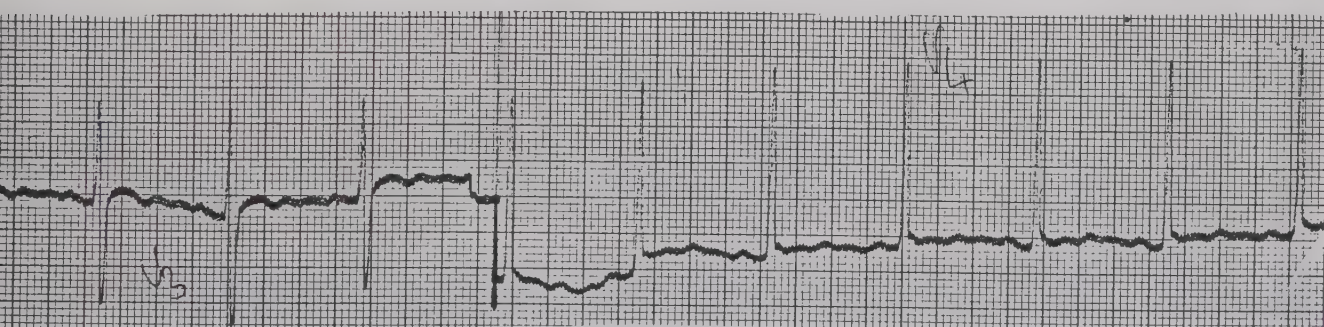
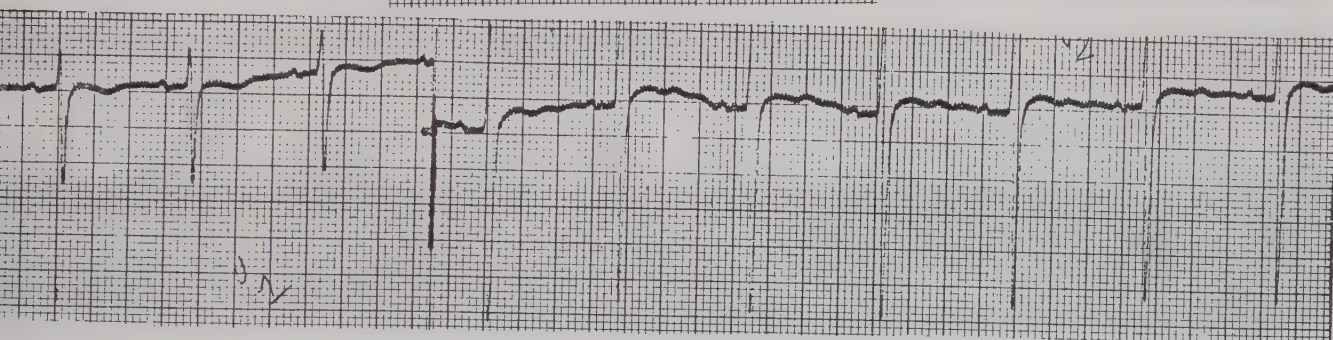
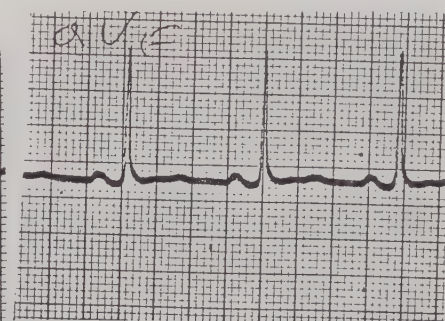
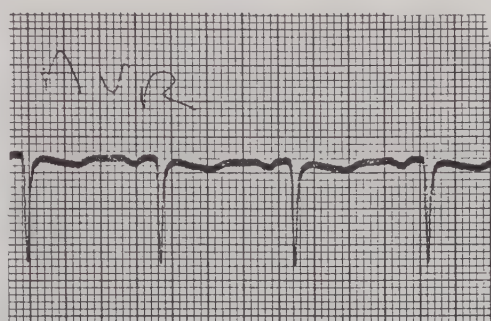
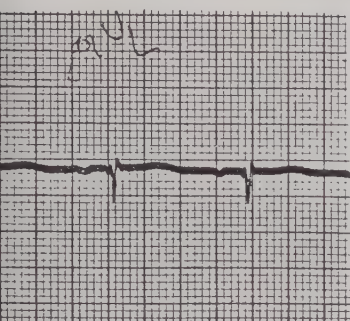
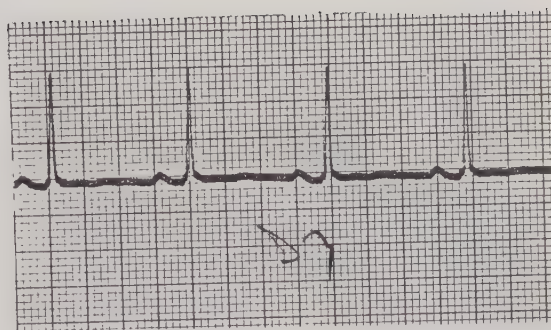
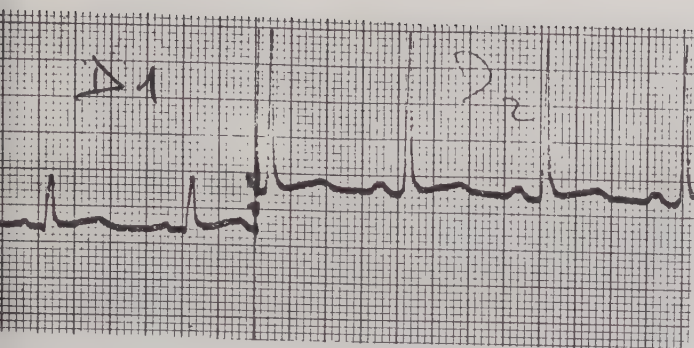
11 heures après l'absorption, l'E.C.G. est le suivant :

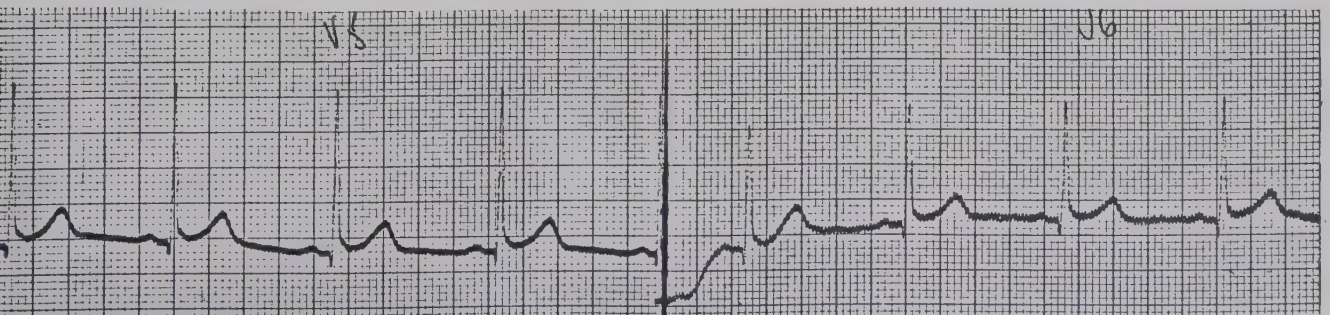
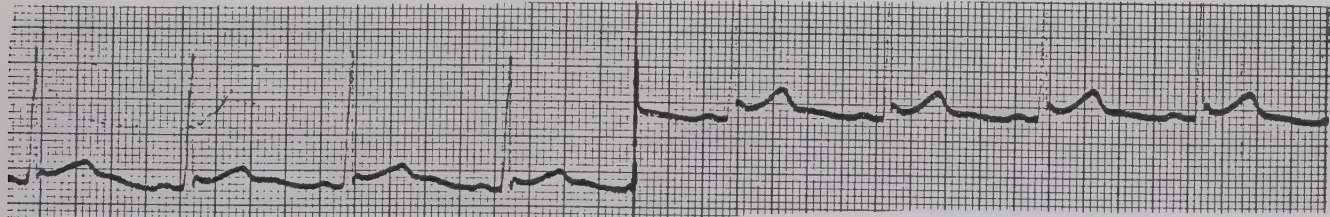
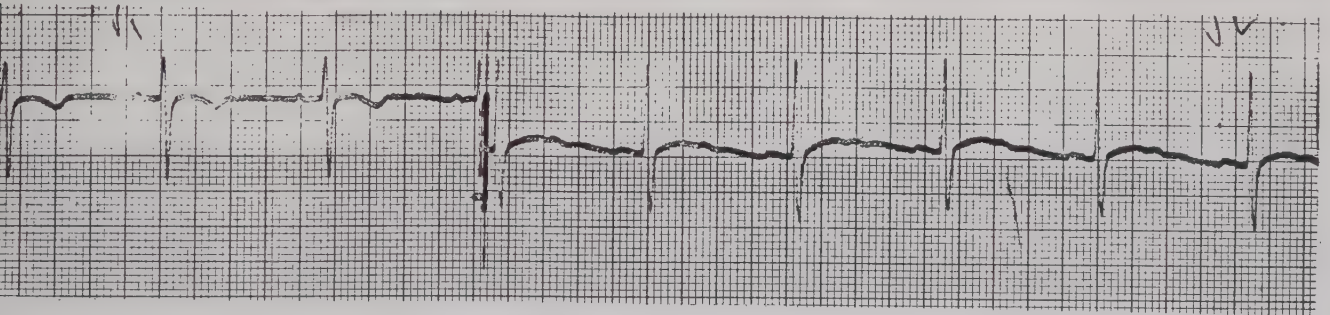
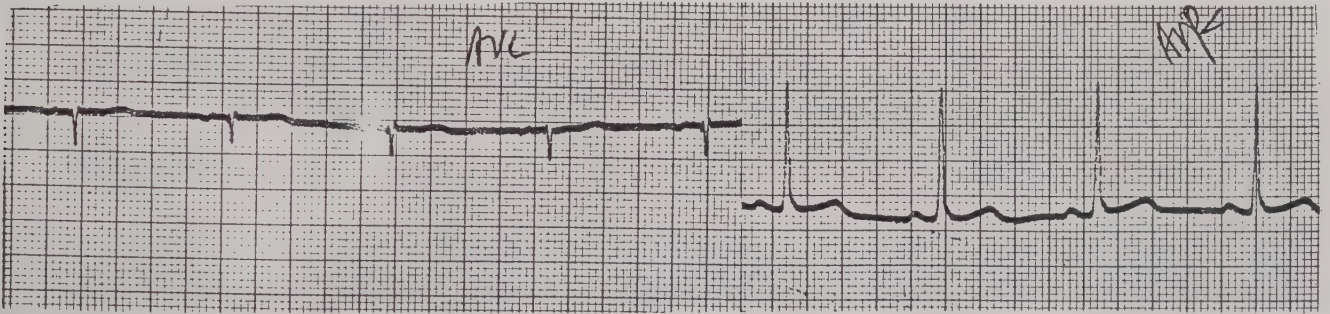
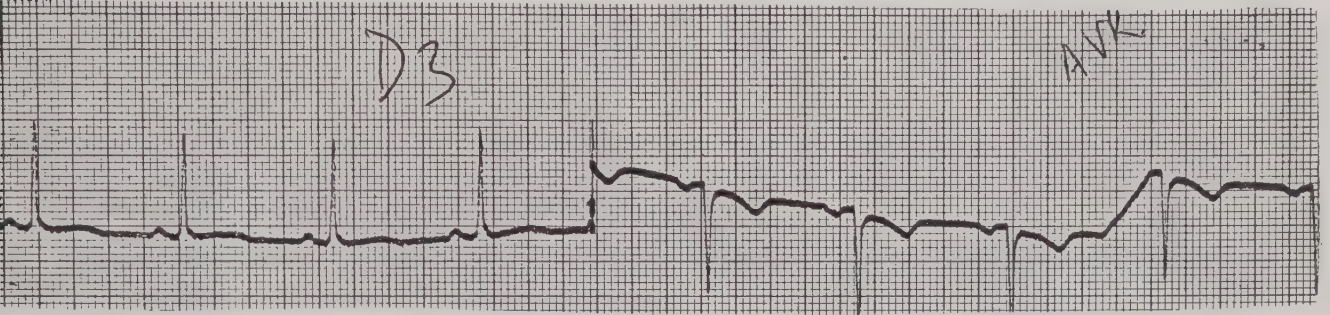
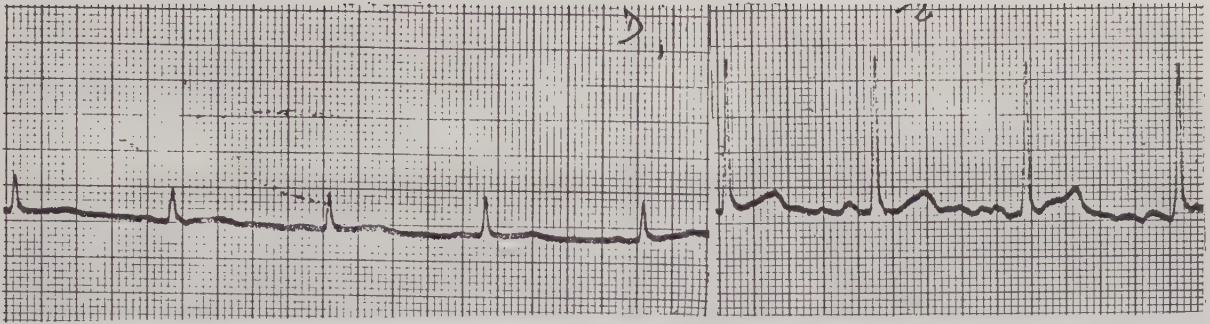
- QRS : 0,08 s
- les ondes T se sont normalisées en D2, VL, V5 et V6
- il existe un sus-décalage de ST dans les précordiales gauches, d'aspect physiologique. Néanmoins il persiste un aspect "en dôme" dans les précordiales droites.
- QT : 0,40 s
- présence d'ondes U en D2, V2 et V3

Ce même jour à 14 h, la chloroquinémie est à 1,2 mg/l, le lendemain elle sera à 1 mg/l.

En somme, intoxication volontaire avec 1,3 ou 1,4 g de chloroquine. Troubles visuels et vomissements se sont manifestés vers la 5^e heure, et ont rapidement disparu. Sur les tracés E.C.G. existence de troubles de la repolarisation très atténués 11 heures plus tard.

Guérison.





Observation n° 11

Il s'agit d'un malade se présentant lui-même dans le service le 2 mai 1975 à 21 h dans un état d'ébriété. Il aurait absorbé trois heures plus tôt une certaine quantité d'alcool et 1 g de sulfate de chloroquine.

A l'entrée il présente des vertiges, il vomit. Il n'y a pas de troubles de la conscience. Seul un réflexe pupillaire à la lumière est noté un peu faible. La TA est à 13,5-9, le pouls est à 80 par minute. L'E.C.G. est normal.

Un lavage gastrique sous contrôle cardioscopique est entrepris. A l'examen du fond d'oeil des artères un peu grêles sont visibles. Le laboratoire apporte les éléments suivants :

- présence de traces de Nivaquine dans le liquide de lavage gastrique
- présence de traces de Nivaquine dans le sang et les urines
- alcoolémie : 1,33 g/l
- kaliémie : 3,4 mEq/l

La recherche du toxique sera négative le lendemain.

Guérison.

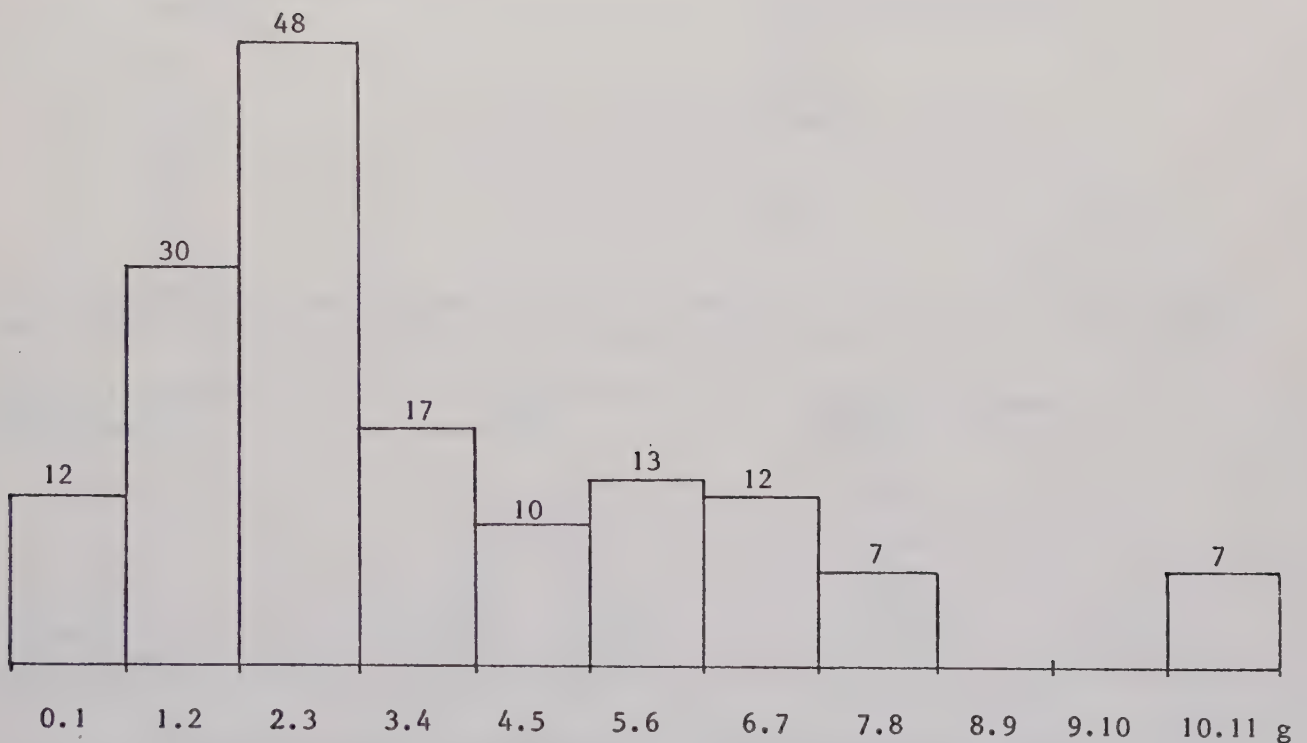
TENTATIVE DE CORRELATION ENTRE
LES SIGNES CLINIQUES, LES DOSES
INGEREES ET LES DOSAGES BIOLO-
GQUES DE LA CHLOROQUINE

1 - Les quantités ingérées - Les dosages biologiques

La chloroquine est utilisée sous forme de sulfate de chloroquine (Nivaquine) en France et dans les pays de l'Afrique francophone. Aux U.S.A. et dans la plupart des pays européens, c'est le diphosphate de chloroquine qui est employé (Resochine, Aralen, Delagil, etc.). Il importe pour cette raison d'exprimer les quantités absorbées et les dosages dans les milieux biologiques en chloroquine-base.

Les quantités ingérées

Sur les 233 cas de la littérature * que nous avons retenus pour notre travail, on dispose de 163 cas où la dose ingérée est mentionnée avec plus ou moins de précision. Ils se répartissent de la façon suivante :



* Empruntés aux auteurs dont les noms sont soulignés aux pages 8 et 9.

Les quantités ingérées sont dans plus de la moitié des cas inférieures à 4 g (65 %), on enregistre le plus grand nombre de cas pour les posologies comprises entre 2 et 3 g : 48 cas, soit 29,4 %. Nous n'avons pas fait figurer sur l'histogramme précédent 7 cas présentant des posologies massives : 15 g ; 18 g ; 19 g ; 23,5 g ; 25 g ; 44 g ; et 100 g !

Les dosages biologiques

Il est courant de pratiquer un dosage de la chloroquinémie et de la chloroquinurie. La recherche de la chloroquine dans le liquide de lavage gastrique a été pratiquée par Le Dain (74), Champagne (22), Clerq et Roche. Signalons que Le Dain a pratiqué un dosage de la chloroquine dans le lait d'une jeune femme de 21 ans ayant absorbé 2 à 3 g de Nivaquine, il en a conclu que la chloroquine ne passe pratiquement pas dans le lait maternel, si ce n'est à l'état de traces.

Chloroquinémie

1 - Taux plasmatiques étudiés en 1947 par Berliner et ses collaborateurs (8) :

dose journalière en mg	concentration plasmatique moyenne en mg/l
50	0,022
100	0,049
200	0,11
300	0,176

2 - Taux sanguins obtenus en 1963 par Schneider et ses collaborateurs (109) après administration de 600 mg à 10 individus adultes :

délai ingestion- prélèvements	valeurs extrêmes en mg/l	valeurs moyennes en mg/l
1 h	0,15 - 2,5	1,29
3 h	0,5 - 2,25	1,18
6 h	0,33 - 2	1,04
24 h	0,17 - 0,82	0,63
2 j	0,25 - 0,67	0,41

Dans cette étude, le maximum de la chloroquinémie se situe avant la 3^e heure.

3 - Les taux relevés dans la littérature au cours des intoxications aiguës

Dans 39 cas, le dosage de la chloroquinémie est mentionné - Les valeurs sont comprises entre 0,26 mg/l et 29 mg/l.

Analyse globale

La répartition de ces résultats (pl. 1) montre que plus de la moitié des valeurs sont comprises entre 1 et 6 mg/l, soit 55,6 %, avec une prédominance pour les valeurs situées entre 4 et 5 mg/l, soit 15,1 %. Trois valeurs ne figurent pas sur l'histogramme pour des raisons de commodité de lecture : 16 ; 18 ; et 29 mg/l.

Répartition des taux sanguins en fonction de la dose ingérée (pl. 2)

. Nous avons relevé dans un premier groupe les taux sanguins correspondant à des posologies comprises entre 1 et 2 g. Ils sont situés entre 0,26 et 16 mg/l. La moitié des cas se situent entre 0 et 4 mg/l ; 72 % des cas se situent entre 0 et 6 mg/l.

. Dans un deuxième groupe figurent 31 taux correspondant à des posologies comprises entre 2 et 3 g. Ils sont situés entre 1,25 et 29 mg/l (cette dernière valeur ne figure pas sur l'histogramme de la planche 2). Les trente premières valeurs sont dispersées plus ou moins régulièrement entre 1,25 mg/l et 18 mg/l.

27 taux sanguins correspondent à des posologies supérieures à 3 g. Ils sont compris entre 0,8 et 22,8 mg/l. :

- onze valeurs sont extraites de l'observation n° 8 de Roche (pl. 4)
- huit valeurs de l'observation n° AT-71-1366 de David (pl. 5)
- les autres valeurs se répartissent de la manière suivante :

4 g	4,6 mg/l
4 g	4 mg/l
4,5 g en 3 j.	3,7 mg/l et 2 mg/l
5 g	15 mg/l
5 g	2 mg/l
7,5 g	7,5 mg/l
100 g	22,8 mg/l

Répartition des taux sanguins en fonction de la dose ingérée et du délai ingestion-prélèvement

Nous constatons sur la planche 3 où nous avons groupé les résultats de malades ayant absorbé 1 à 2 g, et ceux ayant absorbé 2 à 3 g l'extrême diversité des taux sanguins pour un temps donné. Une ingestion de 1 à 2 g peut entraîner à la deuxième heure, selon les cas, 1,34 mg/l, 3 mg/l, 12 mg/l, ou 15 mg/l. La valeur de la chloroquinémie peut varier d'un sujet à l'autre dans un rapport de 1 à 10.

A l'origine de telles différences, on doit rechercher l'intervention de nombreux facteurs, énumérés ailleurs, tels que les vomissements, le lavage gastrique, la rapidité d'absorption digestive etc.

Cependant en reliant pour chaque intoxiqué les points correspondant aux taux sanguins obtenus par des prélèvements étalés dans le temps, on constate que la chloroquinémie évolue sous forme d'une courbe présentant certaines caractéristiques. Nous sommes ainsi parvenus à réunir 15 tracés :

Quatre tracés comportent des points formant un ou deux segments à pente ascendante. Leur interprétation est impossible.

Huit tracés comportent des segments à pente descendante permettant de repérer l'horaire du maximum de la chloroquinémie.

Deux tracés objectivent une évolution en plateau, l'un en sept heures (le malade décèdera en fibrillation ventriculaire), pl. 5, l'autre en plusieurs jours, avec évolution clinique favorable, (pl. 4).

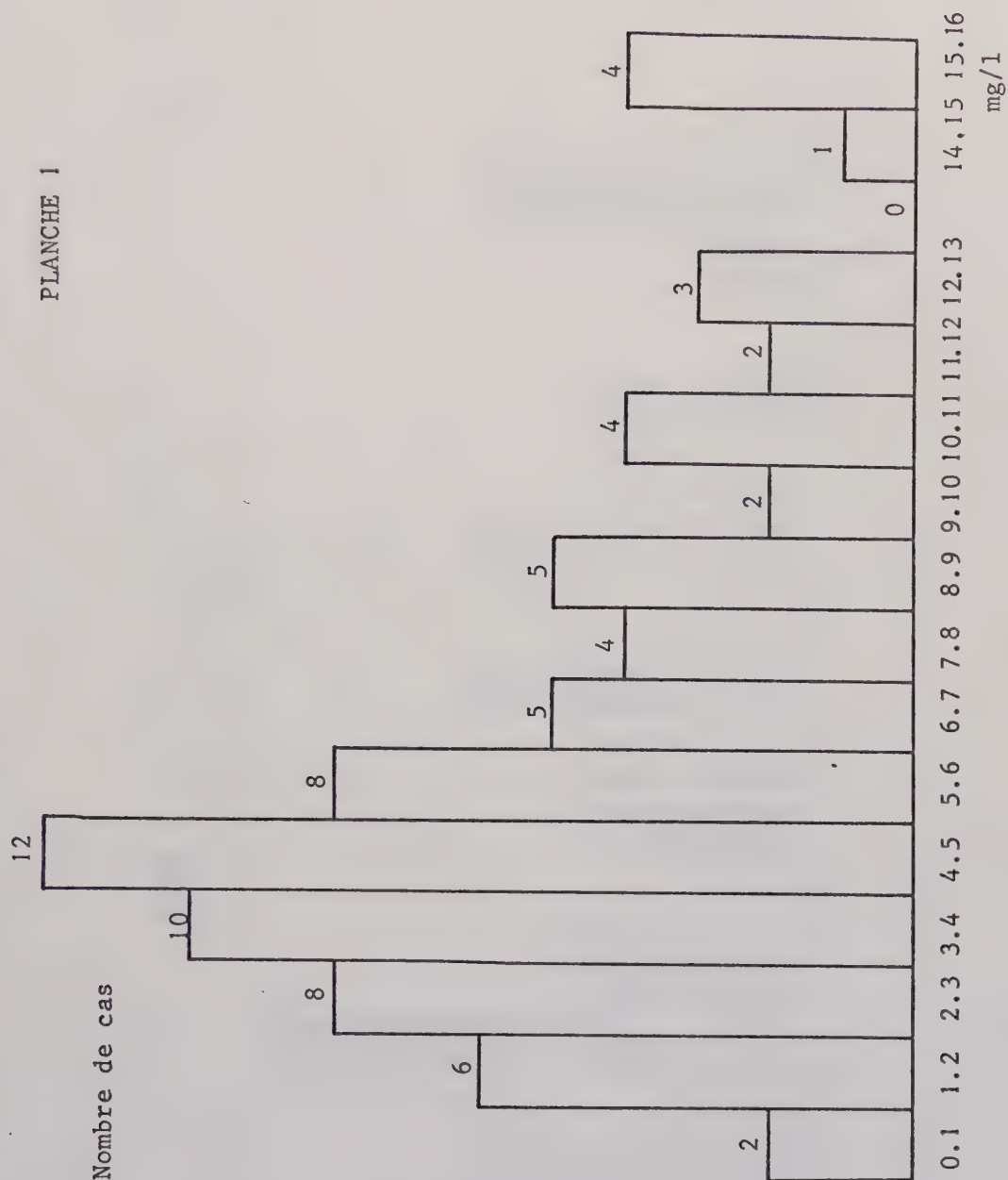
Un tracé ne comporte que des informations tardives, au delà du troisième jour de l'évolution (pl. 4).

L'analyse de 11 tracés interprétables montre que la courbe de la chloroquinémie dans le temps présente :

- une portion ascendante
- un sommet ou un plateau, selon les cas
- une portion descendante

La portion ascendante a une pente rapide : en analysant huit des 11 tracés, la valeur maximum de la chloroquinémie est atteinte dans les sept premières heures après l'ingestion des comprimés. Le sommet de la courbe atteint des valeurs diverses. L'évolution en plateau de la chloroquinémie après la portion ascendante, est constatée deux fois dans un contexte clinique dramatique : observation n° AT-71-1366 de David (27), et observation n° 8 de Roche. La portion descendante de la courbe présente une pente lente ; le retour de la chloroquinémie à des valeurs inférieures à 1 mg/l s'effectue après plusieurs jours (pl. 4). Notons que Berliner (8) avait constaté que la chloroquine s'éliminait lentement : cinq jours après la dernière prise orale de chloroquine au cours d'un traitement de cinq jours, il persiste encore 53 % du taux plasmatique correspondant au dernier jour du traitement.

PLANCHE 1



REPARTITION DES TAUX SANGUINS

PLANCHE 2

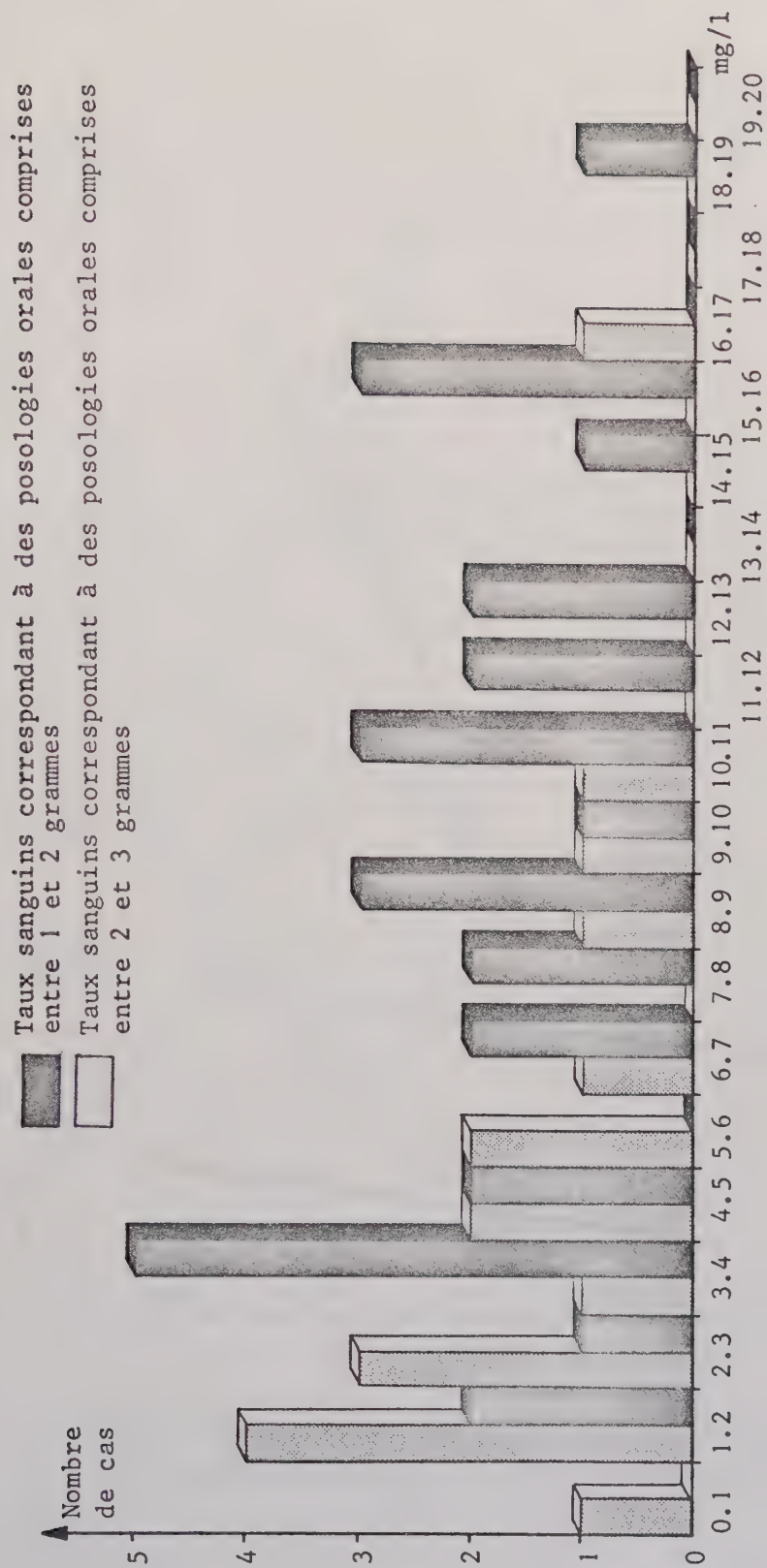
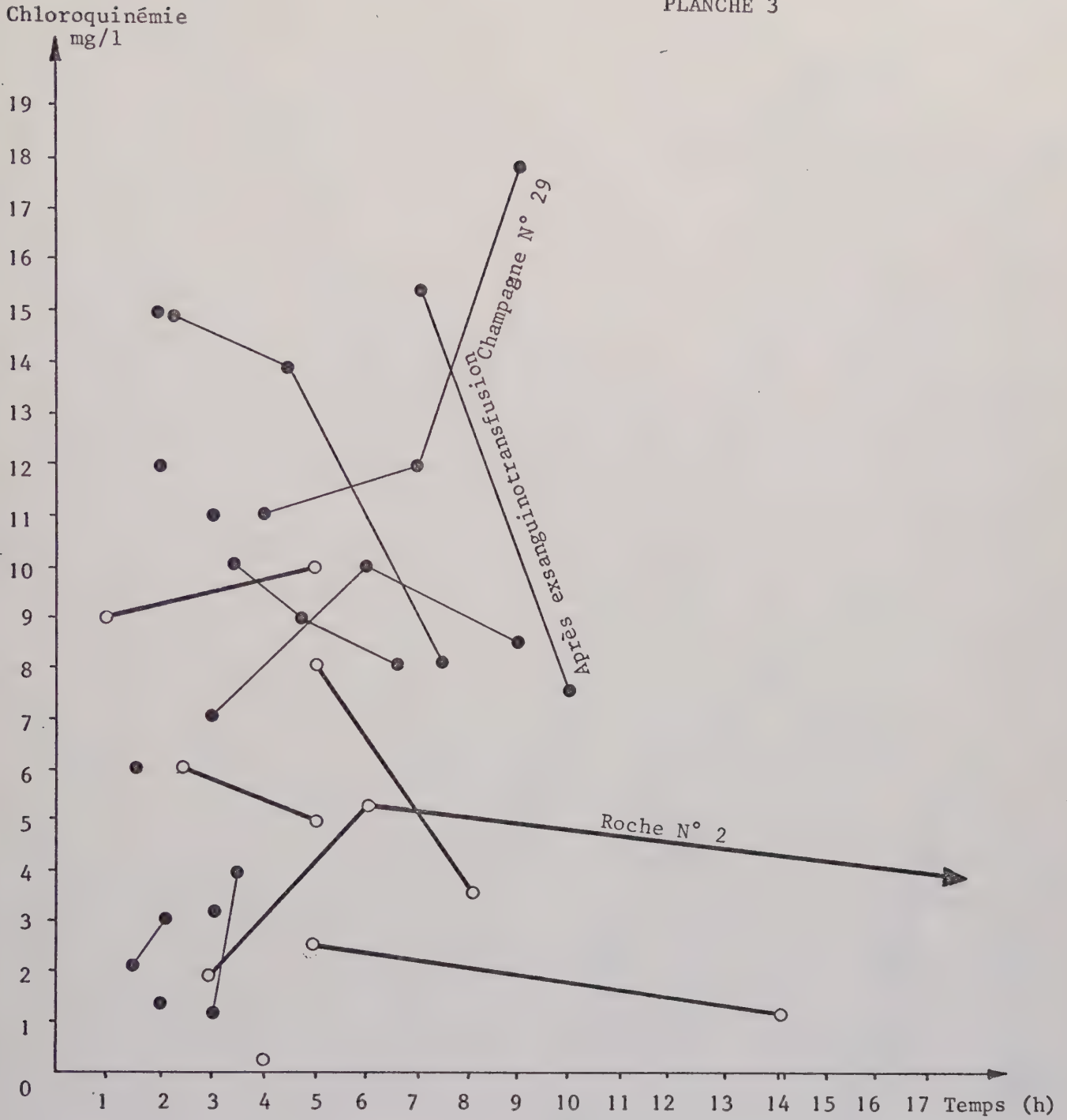


PLANCHE 3



- Taux sanguins pour une posologie orale comprise entre 2 et 3 g
- Taux sanguins pour une posologie orale comprise entre 1 et 2 g

PLANCHE 4

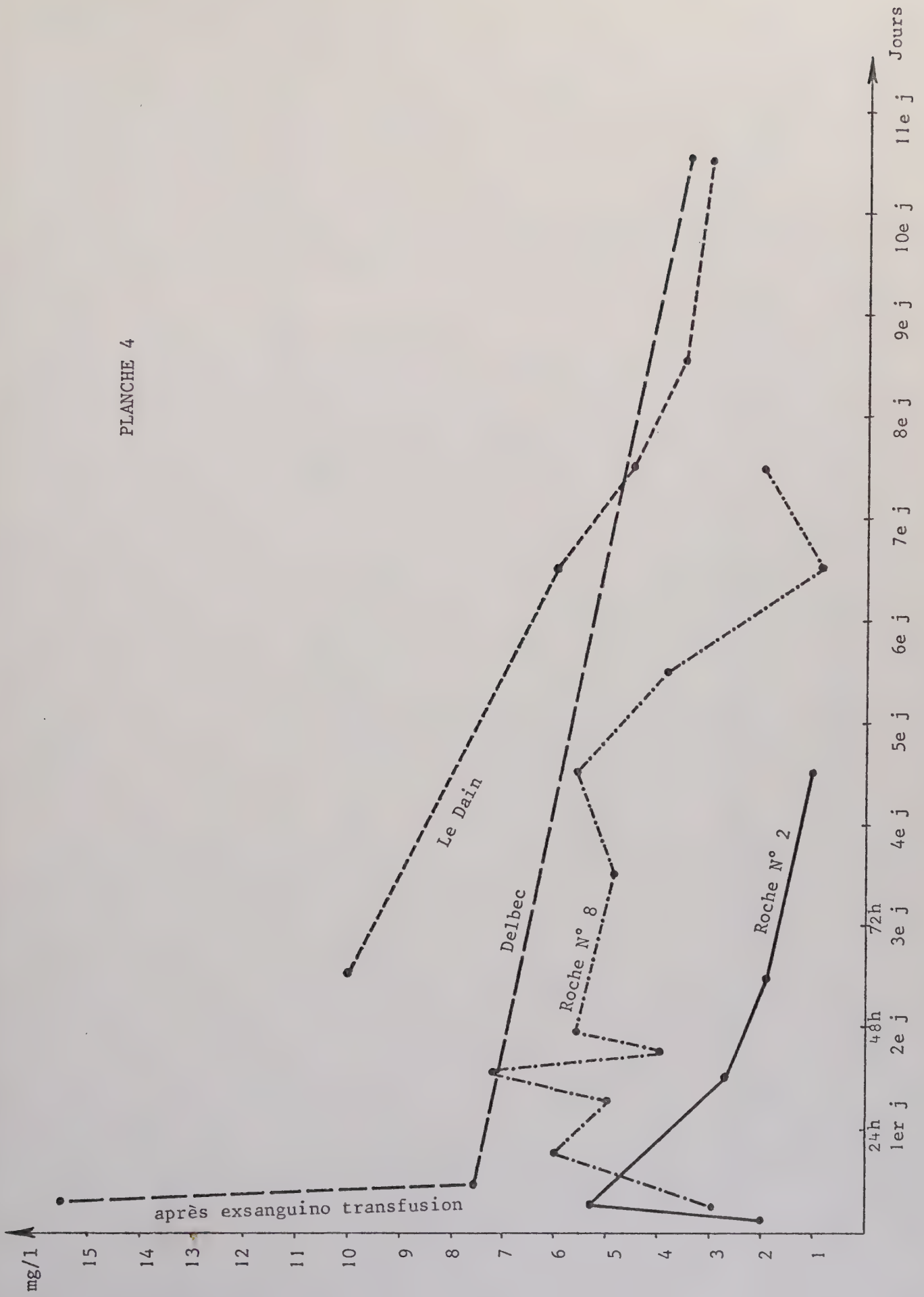
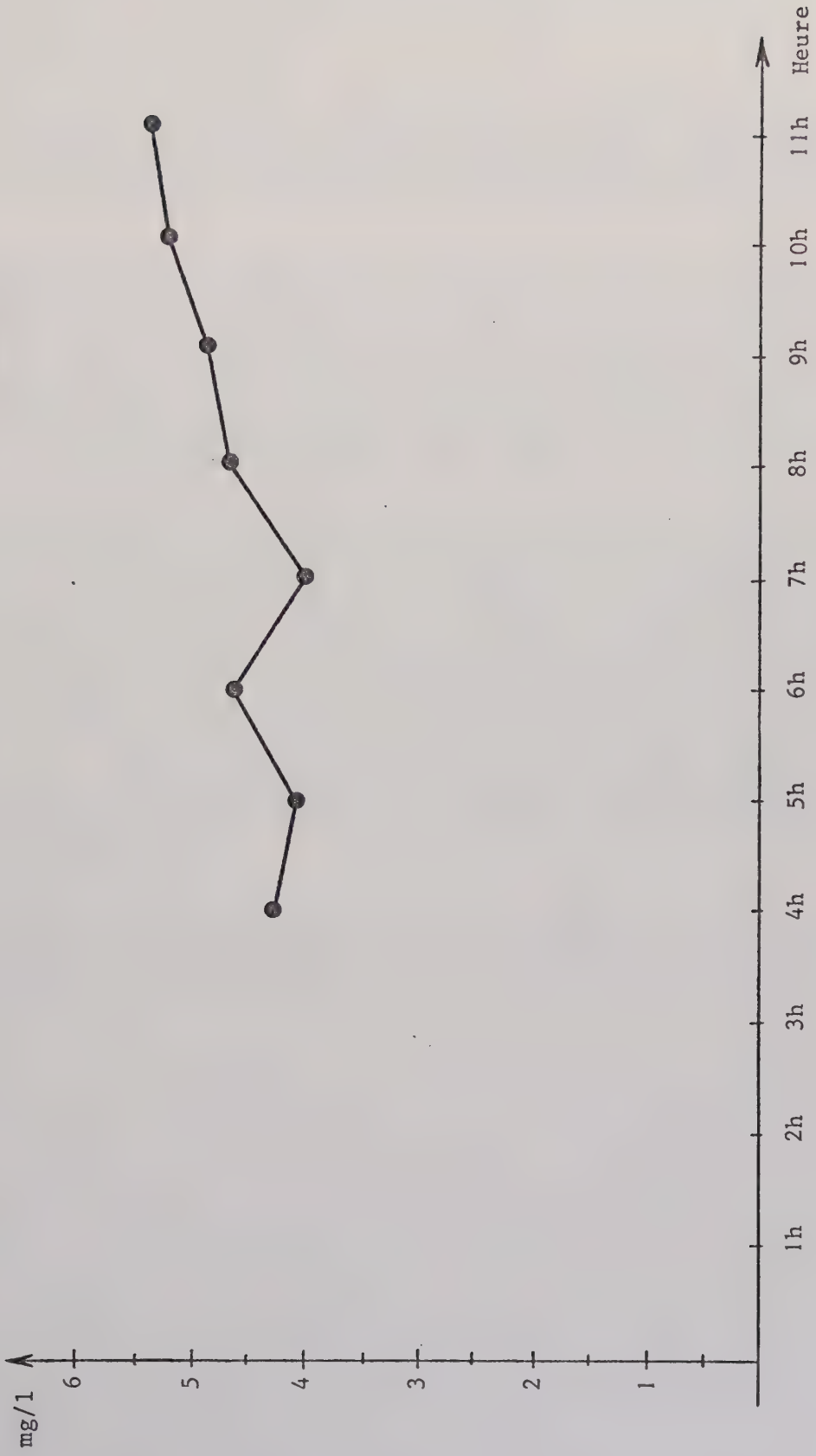


PLANCHE 5



DAVID OBSERVATION N° AT - 71 - 1366

Chloroquinurie

Nous avons recueilli dans la littérature 30 observations avec 56 données chiffrées sur la chloroquinurie. Celles-ci sont comprises entre 0 et 500 mg/l (pl. 6) avec une proportion importante pour les valeurs situées entre 0 et 200 mg/l. Mais il faudrait tenir compte de la diurèse qui n'est pas systématiquement indiquée.

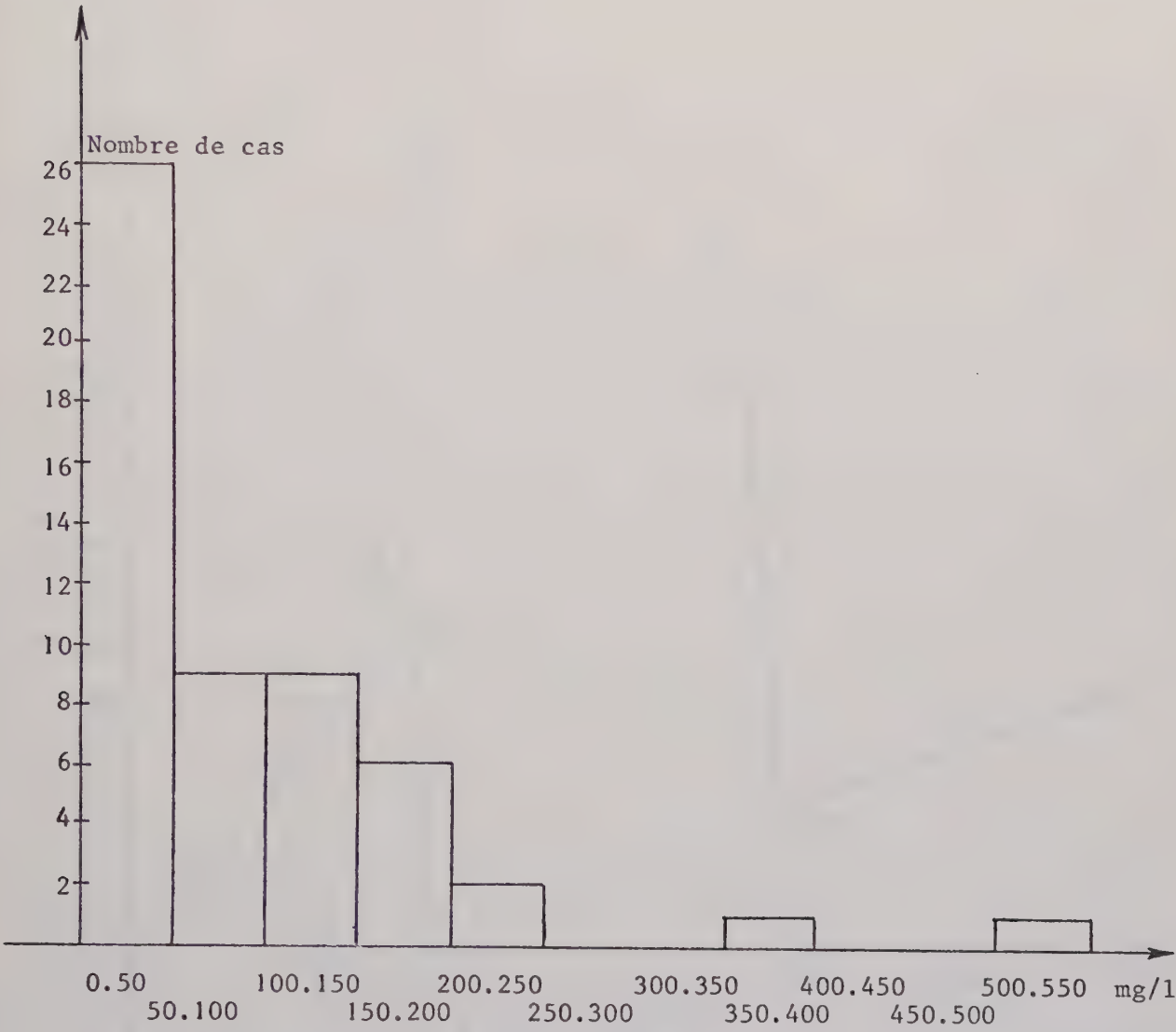
Sur la répartition des taux urinaires en fonction de la chloroquinémie, nous retiendrons que la décroissance dans le temps s'effectue plus lentement pour la chloroquinurie que pour la chloroquinémie. Ce qui avait été remarqué par Le Dain (74), Constantin et Charmot (26), Larribaud et Colonna (70).

A la lecture des observations, nous pouvons dire avec Viala et ses collaborateurs (114), que le dosage de la chloroquine urinaire, étant donné la disparité des résultats obtenus - liée à de multiples facteurs intervenant entre le moment de l'absorption digestive et l'élimination urinaire - n'apporte actuellement aucun élément de pronostic. Cependant il peut jouer un rôle non négligeable dans la mise en évidence du toxique : Viala (114) l'a montré en diagnostiquant une intoxication aiguë par la chloroquine sur 3 ml d'urine prélevée post-mortem.

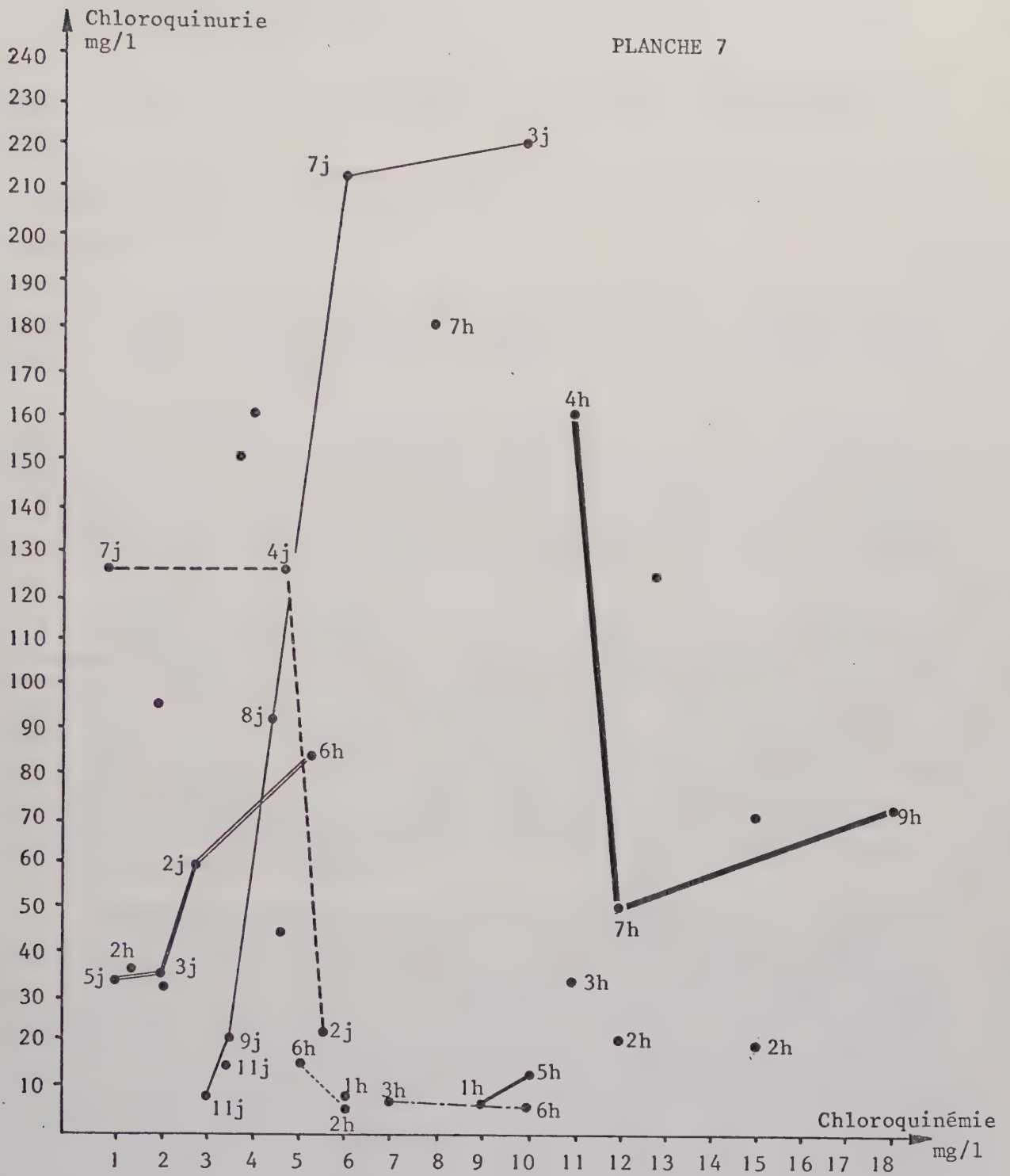
Notons que la voie urinaire représente la voie essentielle d'élimination de la chloroquine. Et il serait intéressant à la lumière d'observations plus détaillées d'établir avec précision les conditions optimales permettant une élimination urinaire accrue. Sur ce point les applications thérapeutiques ne font pas l'unanimité des auteurs. La plupart préconisent la diurèse osmotique (mannitol, glucosé hypertonique). L'élimination peut être également accrue en acidifiant, ainsi Jailler (60-61) en utilisant le chlorure d'ammonium retrouve 90 % de la quantité absorbée dans les urines, au lieu de 20 %. Cependant si les laboratoires Spécia préconisent l'acidification urinaire dans le traitement de l'intoxication aiguë (méthode qu'utilisent Le Dain (74), Ducluzeau (34), Philibert (93)), Prédine (98) et Rakotoson (100) sont hostiles à l'acidification responsable de troubles de la conduction cardiaque.

Prédine recommande également de ne pas charger en osmoles neutres pour déclencher une diurèse forcée car l'on se prive ainsi de la possibilité d'utiliser la solution molaire de lactate de sodium en cas de troubles de la conduction.

PLANCHE 6



REPARTITION DES TAUX URINAIRES



Les signes digestifs

Sur les 233 cas colligés dans la littérature, 170 mentionnent des signes cliniques ; les signes digestifs se répartissent de la manière suivante :

- 56 fois des nausées suivies ou non de vomissements, soit 33 % des cas
- 6 fois des douleurs abdominales
- un malaena

Les nausées de constatation fréquente sont liées à des mouvements gastriques antipéristaltiques qui ont empêché Larribaud et Colonna (70) de pousser le tube de Faucher au delà du cardia lors d'une tentative de lavage gastrique chez un intoxiqué.

Les vomissements, s'ils sont abondants et précoces peuvent jouer un rôle dans l'évacuation du toxique. Larkworthy (69) cite deux cas au cours desquels des vomissements provoqués dans le 1^o cas (un bébé de deux ans ayant absorbé 600 mg) et un lavage gastrique précoce dans le second cas (un adulte de 33 ans ayant absorbé 4,5 g) permirent une évolution favorable sans aucun signe de toxicité malgré les prises élevées.

Cependant pour Constantin et Charmot (26) les comprimés de chloroquine ne contenant pas d'amidon seraient peu émétisant, et la présence de vomissements serait liée à la prise simultanée d'autres comprimés qui contiennent de l'amidon. Toujours dans ce sens signalons qu'André et coll. (2) ne mentionnent pas les nausées et vomissements dans leur description du tableau clinique de l'intoxication aiguë. Pour Bondurand et Clerq (11), l'action émétisante propre à la chloroquine est indiscutablement sans rapport avec son amertume : ils la jugent faible, et soulignent que cela entraîne des observations discordantes. Pour Fauran et Sankalé (41) le vomissement est fréquent mais il est peu efficace compte tenu de la rapidité de l'absorption du toxique.

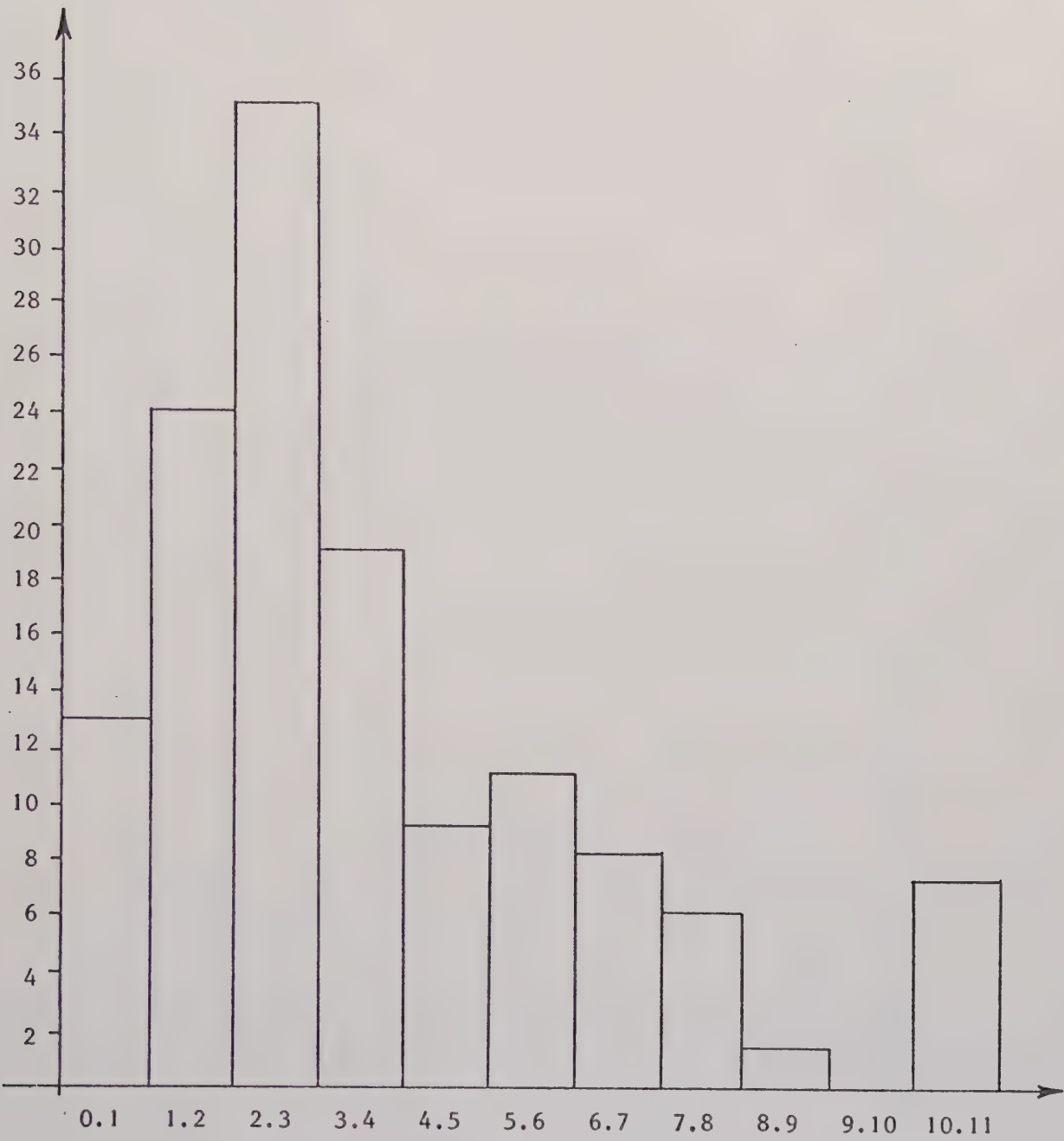
Néanmoins les vomissements et les nausées apparaissent dans 32,9 % des cas, ce qui en font des symptômes de constatation fréquente. Dans la série du Pr. Roche, 7 intoxiqués sur les 11 ont présenté des vomissements. Dans la littérature nous les rencontrons lors de prises peu élevées (lg ou moins) et lors de prises massives (supérieures à 5 g). Nous notons une certaine similitude entre les planches 8 et 9, ce qui montre que la dose ingérée dans la série de 170 cas n'influe pas sur l'apparition des nausées et des vomissements. On notera l'apparition dans le temps des vomissements dans les toutes premières heures, avant la 6^o heure surtout. Si on étudie l'efficacité des vomissements en fonction de l'évolution générale, nous relevons 14 décès sur les 57 cas. Si nous faisons intervenir la notion du délai ingestion-vomissements, nous avons 37 cas (planche 10) et parmi ceux-là 7 décès, qui surviennent avant la troisième heure, (ce qui est un argument en faveur de leur valeur faiblement évacuatrice). La valeur de la chloroquinémie n'influe pas sur l'apparition des vomissements. En effet, ils sont mentionnés pour des valeurs très variées : avec des traces dans l'observation n° 11 de Roche ; avec des valeurs moyennes dans les observations n° 1 et n° 10 de Roche (2,5 mg/l et 3,2 mg/l) ; avec des valeurs élevées dans des observations de Rakotoson (100), de Roche, de Delbec (32) où l'on relève en mg/l :

4 - 4,6 - 7,7 - 8 ; et avec des valeurs très élevées : 11 et 29 mg/l dans les observations de Champagne (22). Mais ces mêmes auteurs ne signalent aucun symptômes digestifs chez d'autres intoxiqués présentant des taux sanguins analogues : 2 mg/l (Roche et Rakotoson), 4,5 mg/l (Rakotoson) ; 15 mg/l et 12,8 mg/l (Rakotoson) ; 20 mg/l (Champagne).

Signalons que Delbec (32) mentionne des vomissements noirâtres dans une de ses observations.

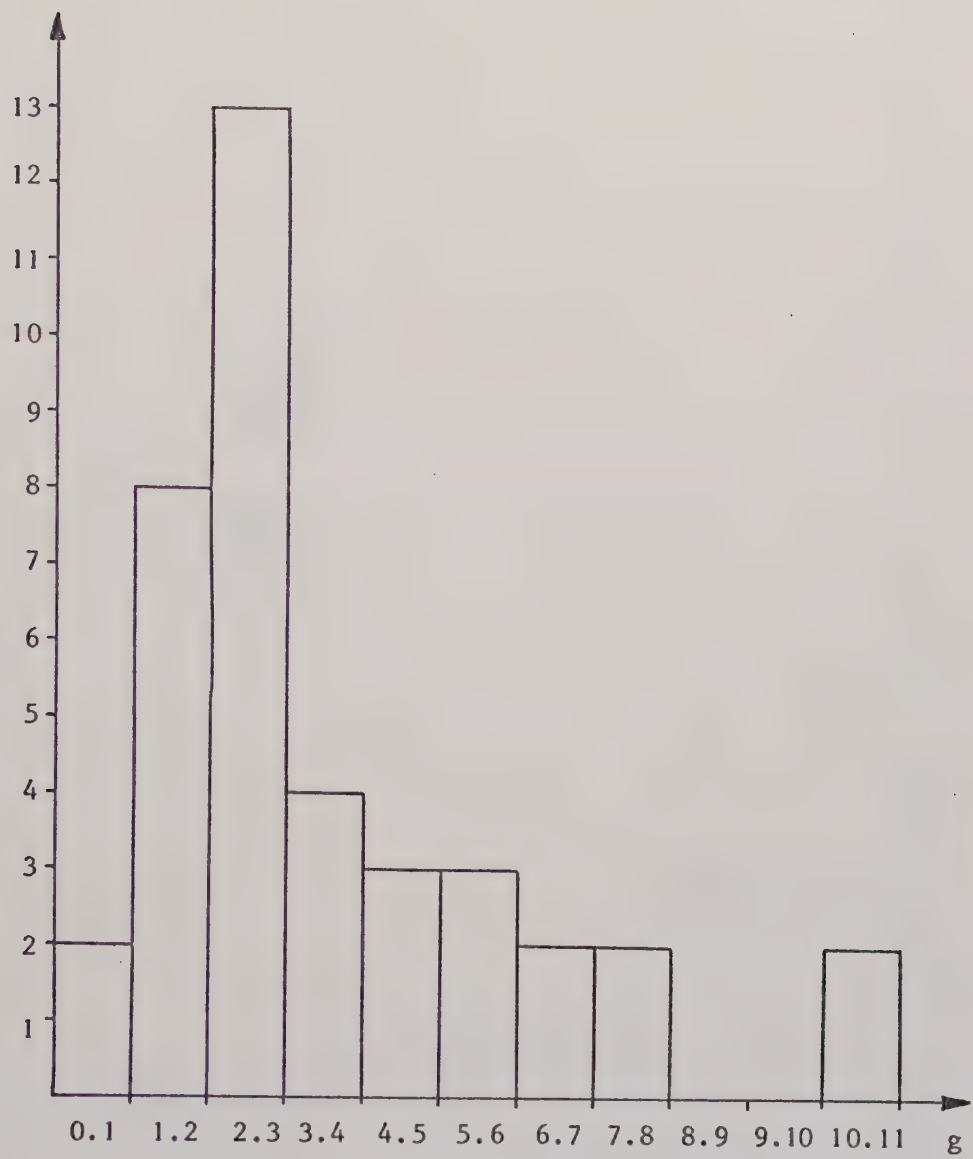
Les autres signes digestifs sont plus rares. Rakotoson (100) indique que l'on peut observer des diarrhées, mais très rarement. Les douleurs abdominales sont citées plus souvent. Eyraud et Barlet (37) décrivent un malaena chez un malade qui présentait en outre une tendance à faire des hématomas.

PLANCHE 8



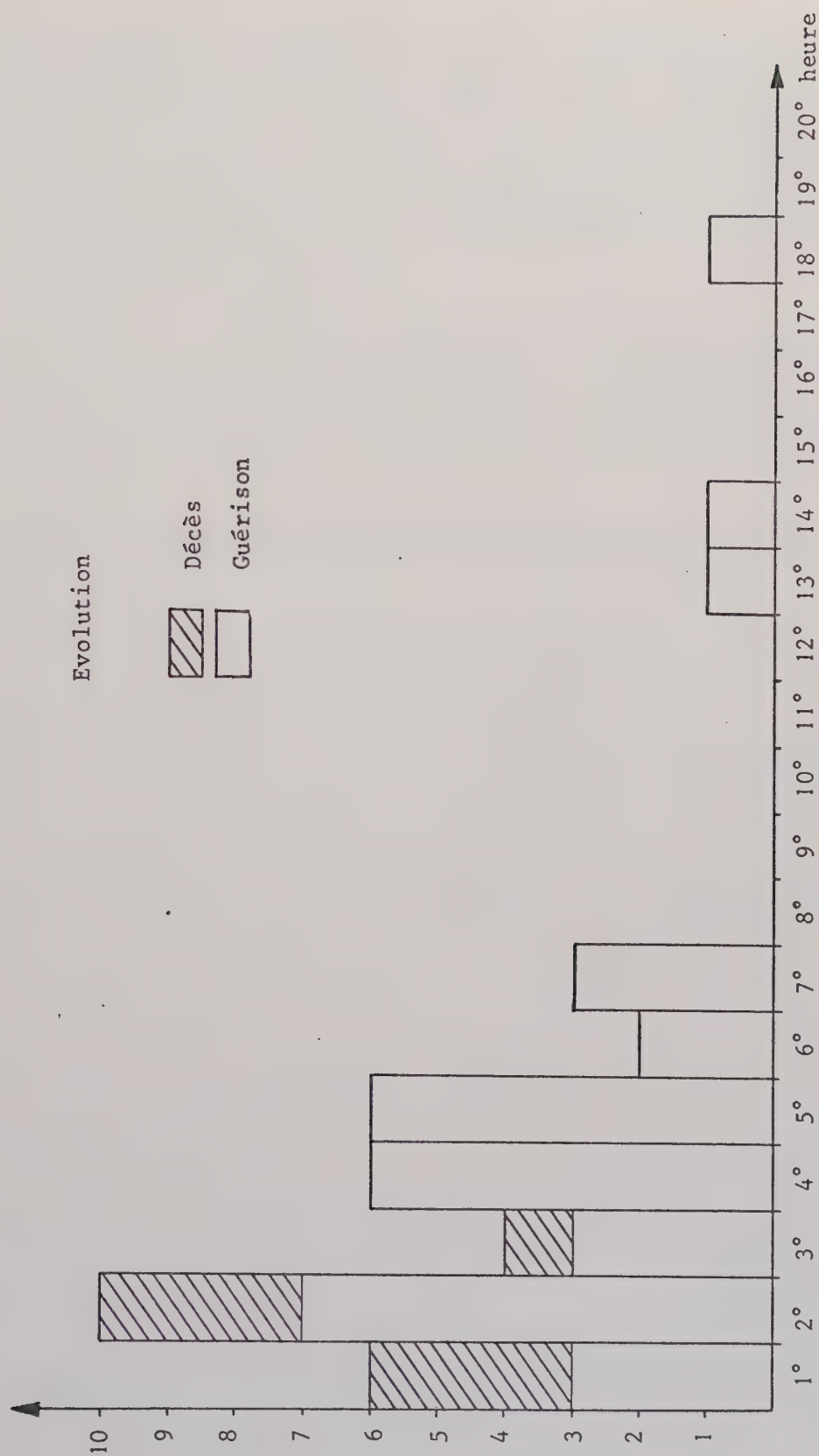
REPARTITION DES OBSERVATIONS MENTIONNANT DES SIGNES CLINIQUES EN
FONCTION DE LA DOSE INGEREE

PLANCHE 9



REPARTITION DES VOMISSEMENTS EN FONCTION DE LA DOSE INGEREE

PLANCHE 10



REPARTITION DES VOMISSEMENTS DANS LE TEMPS

Les signes d'atteinte de la 8° paire crânienne

Dans le relevé des observations de la littérature, nous avons noté les vertiges et les bourdonnements d'oreille. Lors des intoxications à la quinine, des phénomènes d'hypoacousie précédés parfois d'hyperacousie ont été décrits, pouvant aboutir à la surdité totale. (Philibert (93)). L'évolution en est favorable, mais d'exceptionnelles lésions dégénératives du ganglion spiralé ont été décrites dans les séquelles (Prédine (98)). En ce qui concerne l'intoxication aiguë par la chloroquine, les signes se résument aux vertiges mentionnés 14 fois, soit 8,2 % des cas, et aux bourdonnements d'oreille mentionnés deux fois.

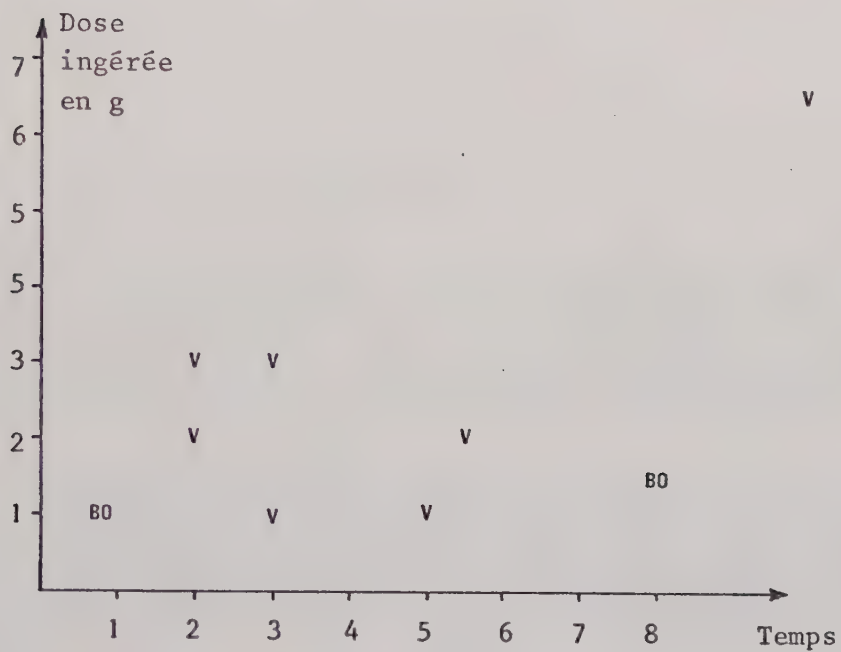
L'examen de la planche 12 révèle que l'apparition des vertiges se situe entre la 2° h et la 6° h après l'ingestion des comprimés. Deux cas s'écartent de cette marge : celui de David (27) qui mentionne des vertiges 5 minutes après l'absorption de 2,5 g ; et celui de Larribaud et Colonna (70) qui signalent des vertiges 10 heures après l'absorption d'une dose comprise entre 5 et 8 grammes.

En ce qui concerne les bourdonnements d'oreille, pour une dose de 1 gramme ils se sont manifestés avant la 1° heure, pour une dose de 1,5 gramme à la 8° heure.

Les taux sanguins sont indiqués dans trois cas :

auteurs	observation	chloroquinémie	
Champagne	n° 29	11 mg/l à 4 h	vertiges apparaissant avant 2 h 30
Roche	n° 9	8 mg/ 1 à 5 h	vertiges à 5 h
Roche	n° 11	traces	vertiges à 3 h

PLANCHE 12



V : Vertiges

BO : Bourdonnement d'oreille

REPARTITION DES VERTIGES ET BOURDONNEMENTS D'OREILLE EN
FONCTION DE LA DOSE INGEREE ET DU DELAI D'APPARITION
DES SYMPTOMES

Les troubles de la conscience

Dans le tableau clinique de l'intoxication aiguë il est souvent difficile lorsqu'on est en présence d'un intoxiqué présentant de graves troubles de la conscience d'en attribuer la cause à des troubles cardio-vasculaires ou à une action directe sur les centres nerveux, d'autant que ces deux phénomènes sont le plus souvent intriqués. Aussi, nous ne tiendrons compte dans ce chapitre que des troubles de la conscience d'apparition primitive, sans notion de collapsus cardiovasculaire au moment de l'apparition des troubles.

Les symptômes relevés dans la littérature sont les suivants :

- pertes de connaissance passagères
- somnolence
- obnubilation
- coma vigil
- subcoma
- coma
- coma avec troubles neuro-végétatifs

Le premier symptôme est mentionné deux fois : dans l'observation de Kjaer (64) et dans la première observation de Delbec (32). Il est apparu au cours de la première heure. Nous n'avons pas retrouvé les chiffres de la tension artérielle, cependant il est hautement probable qu'on est en présence d'un trouble d'origine cardiovasculaire lié à une chute transitoire de la tension artérielle.

Les différents degrés d'altérations de la conscience ne sont pas cotés selon la classification de Juvet de Dechaume en regroupant les troubles de la perceptivité, de la réactivité aspécifique, de la réaction motrice à la douleur et de la réactivité végétative ; les termes rencontrés sont donc parfois imprécis. Dans ce chapitre nous utiliserons les termes suivants :

sub-coma (somnolence, obnubilation, coma vigil)

coma

coma avec troubles de la fonction végétative.

Analyse en fonction de la dose ingérée

L'histogramme de la planche 8 présente certaines similitudes avec celui de la planche 26, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions sur la répartition globale des troubles de la conscience en fonction de la dose ingérée. Par contre, il existe une fréquence élevée de troubles mineurs (sub-coma) pour des posologies inférieures à 4 g (24 cas sur 29). Les comas se situent en majorité dans la zone des posologies comprises entre 2 g et 8 g (21 cas sur 29).

Répartition dans le temps

Sur la planche 14 les troubles de la conscience apparaissent en majorité avant la 4^e heure (37 cas sur 52).

Les troubles de la conscience en fonction de l'évolution

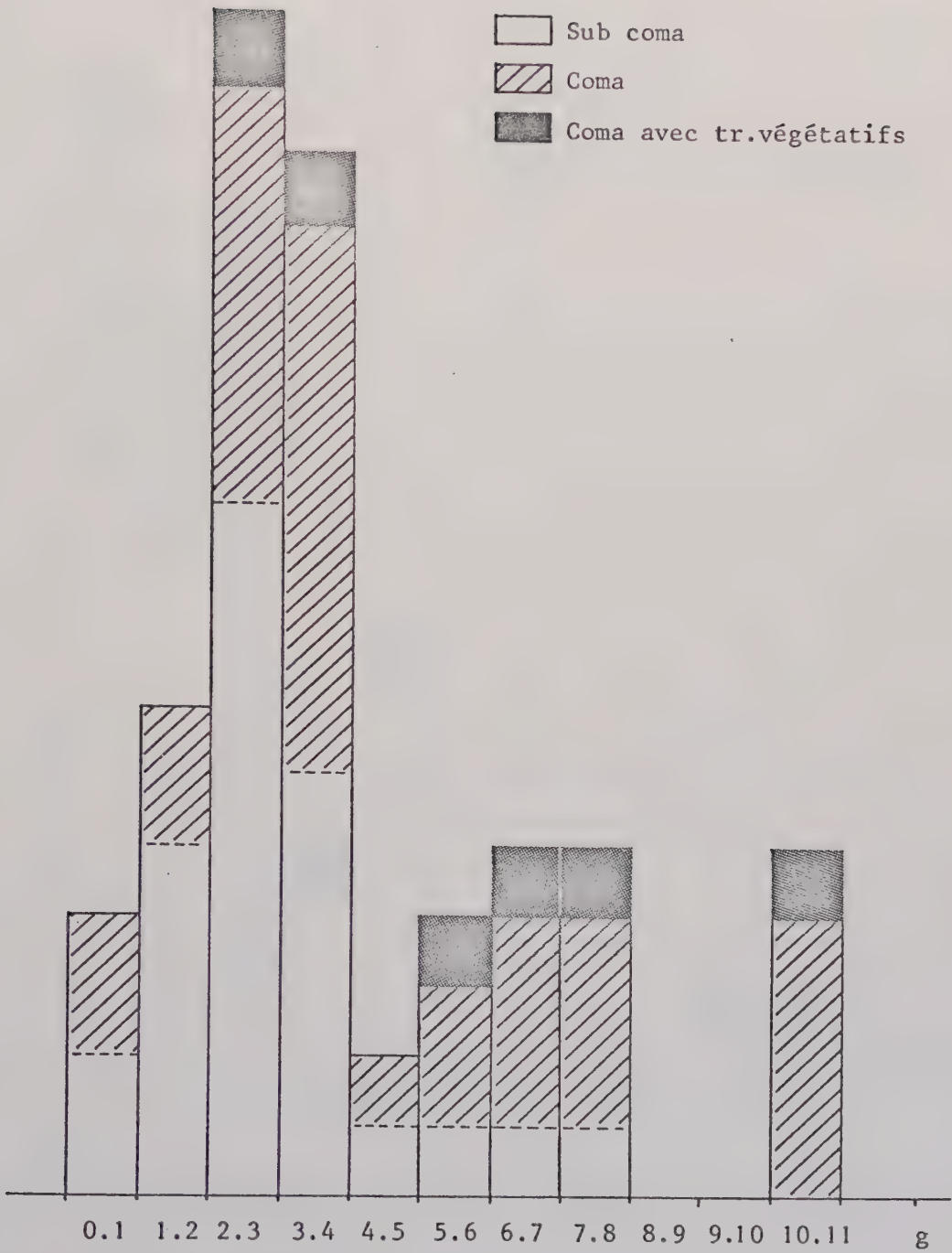
Le pronostic est différent selon la profondeur de l'atteinte. Ainsi dans l'évolution des troubles mineurs (sub-coma) nous observons 20 guérisons et 9 décès ; au stade coma le pronostic s'aggrave avec 12 guérisons et 28 décès. L'horaire d'apparition des troubles n'intervient pas dans ce pronostic.

Répartition en fonction de la chloroquinémie

12 cas parmi les observations de Delbec (32), Le Dain (74), Rakotoson (100), Champagne (22), David (27), Armand (4), et Roche, se répartissent ainsi

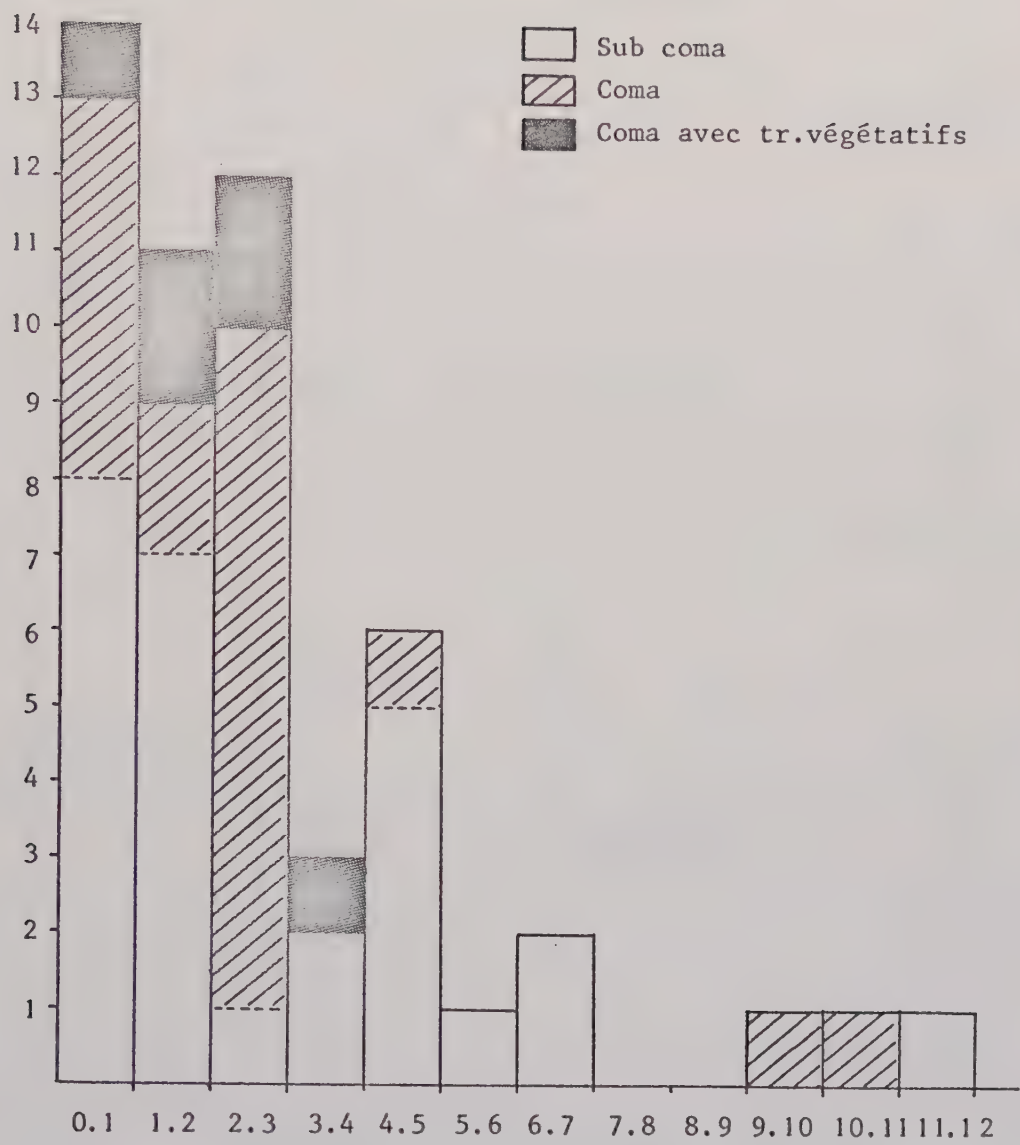
- 4 sub-comas : chloroquinémie $\leq$ 4 mg/l
- 8 comas : chloroquinémie $\geq$ 4,2 mg/l

PLANCHE 13



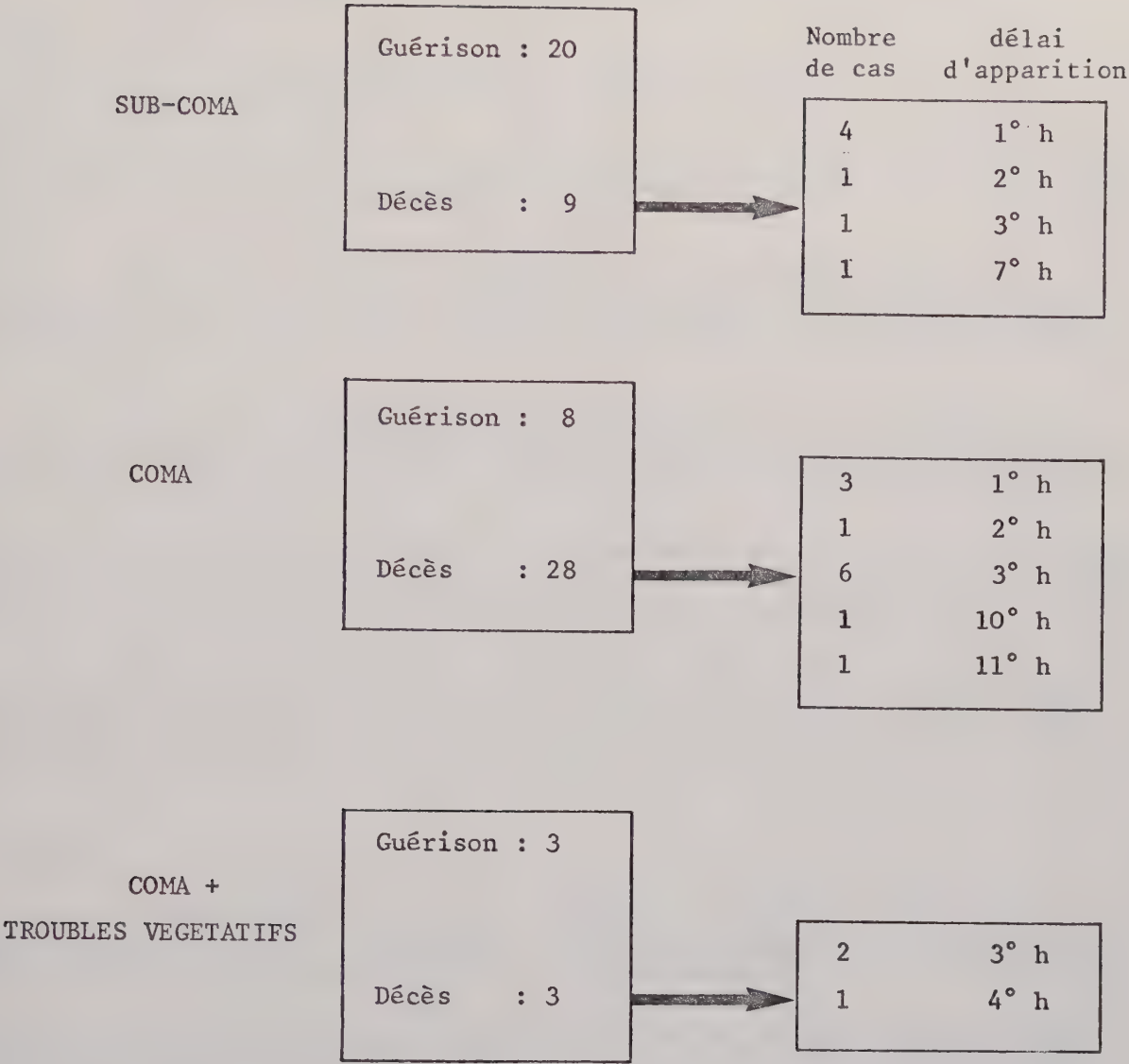
REPARTITION DES TROUBLES DE LA CONSCIENCE EN FONCTION DE LA DOSE INGEREE

PLANCHE 14



REPARTITION DES TROUBLES DE LA CONSCIENCE DANS LE TEMPS

PLANCHE 15



EVOLUTION DES TROUBLES DE LA CONSCIENCE

Les signes respiratoires

Ils sont présents dans 52 observations (30 % des cas)
 apnée : 29 fois (55 %)
 troubles de la dynamique respiratoire : 20 fois (38 %)
 cyanose : 19 fois (36 %)
 troubles de la perméabilité respiratoire : 10 fois (19 %)
 difficultés respiratoires : 12 fois (23 %).

Parmi les troubles de la dynamique respiratoire figurent la dyspnée (4 fois), la polypnée (4 fois), la bradypnée (3 fois), les pauses intermittentes (2 fois), les irrégularités du rythme respiratoire (7 fois, dont 2 Cheynes-Stoke).

Parmi les troubles de la perméabilité respiratoire figurent l'encombrement oropharyngé (2 fois), l'encombrement bronchique (5 fois), l'encombrement pulmonaire (2 fois), la toux (1 fois).

Difficultés respiratoires : ce manque de précisions dans les observations doit probablement englober des troubles de la dynamique respiratoire et des troubles de la perméabilité. Nous ne nous y attarderons pas.

Signalons également une pneumopathie mentionnée par Markowitz (78) au troisième jour d'une intoxication à évolution favorable au prix d'une réanimation respiratoire. Kiel (63) rapporte une bronchopneumonie constatée à l'autopsie. Mason (80) signale un syndrome de Mendelsohn.

L'apnée

Elle est mentionnée 29 fois. Dans 13 cas sur 23, elle apparaît pour des doses ingérées inférieures à 4 g. Dans 14 cas sur 17, elle apparaît moins de trois heures après la prise des comprimés.

Dans l'évolution générale elle est suivie de décès dans 19 cas, 65 % de mortalité, de guérison dans 10 cas. La notion de délai d'apparition de l'apnée n'influe pas sur l'évolution. La chloroquinémie est indiquée dans un seul cas (Roche, observation n° 8).

Les troubles de la dynamique respiratoire

Ils sont mentionnés 20 fois. Dans 7 cas sur 13 ils apparaissent moins de trois heures après la prise des comprimés. En fonction de l'évolution, on retrouve 12 décès 60 % de mortalité pour 8 guérisons. La notion de délai d'apparition n'influe pas. La chloroquinémie est indiquée dans un seul cas (Champagne, observation n° 29).

La cyanose

Elle est mentionnée 19 fois. La grande majorité (11 sur 13) apparaît avant la quatrième heure après l'absorption du toxique. On ne peut tirer de

conclusions quant à sa gravité au cours de l'évolution (8 décès 50 % de mortalité, 8 guérisons). La chloroquinémie est indiquée dans un seul cas (Roche, observation n° 2).

Les troubles de la perméabilité respiratoire

Leur apparition dans le tableau clinique est moins fréquente (10 fois) mais tout aussi rapide puisque 6 cas sur 7 mentionnent ces troubles avant la troisième heure. Dans l'évolution nous trouvons 6 guérisons et 4 décès 40 % de mortalité. La chloroquinémie est recherchée dans un seul cas (Delbec 32).

PLANCHE 16

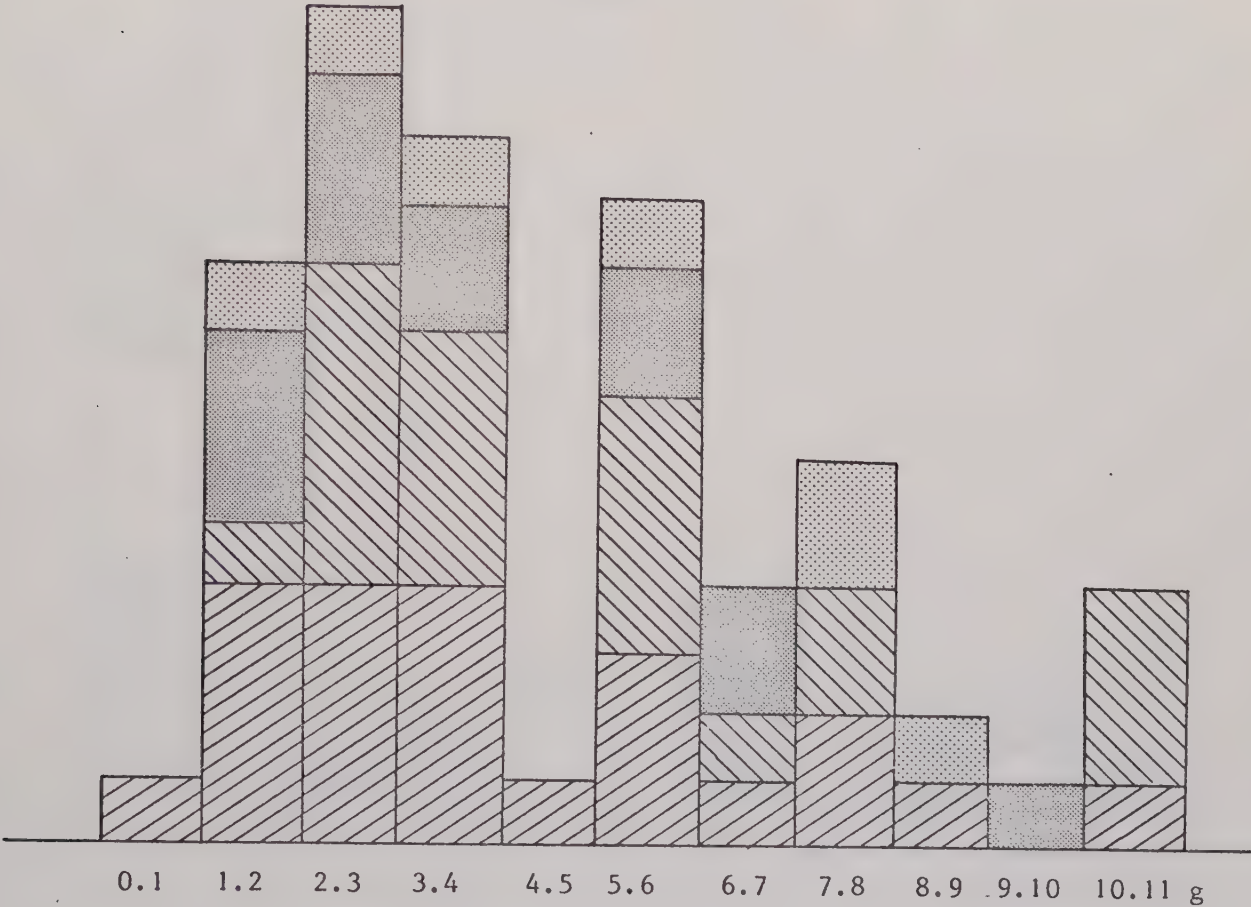
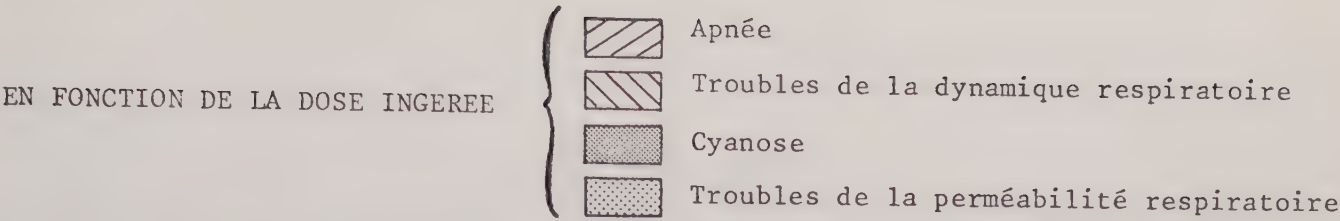
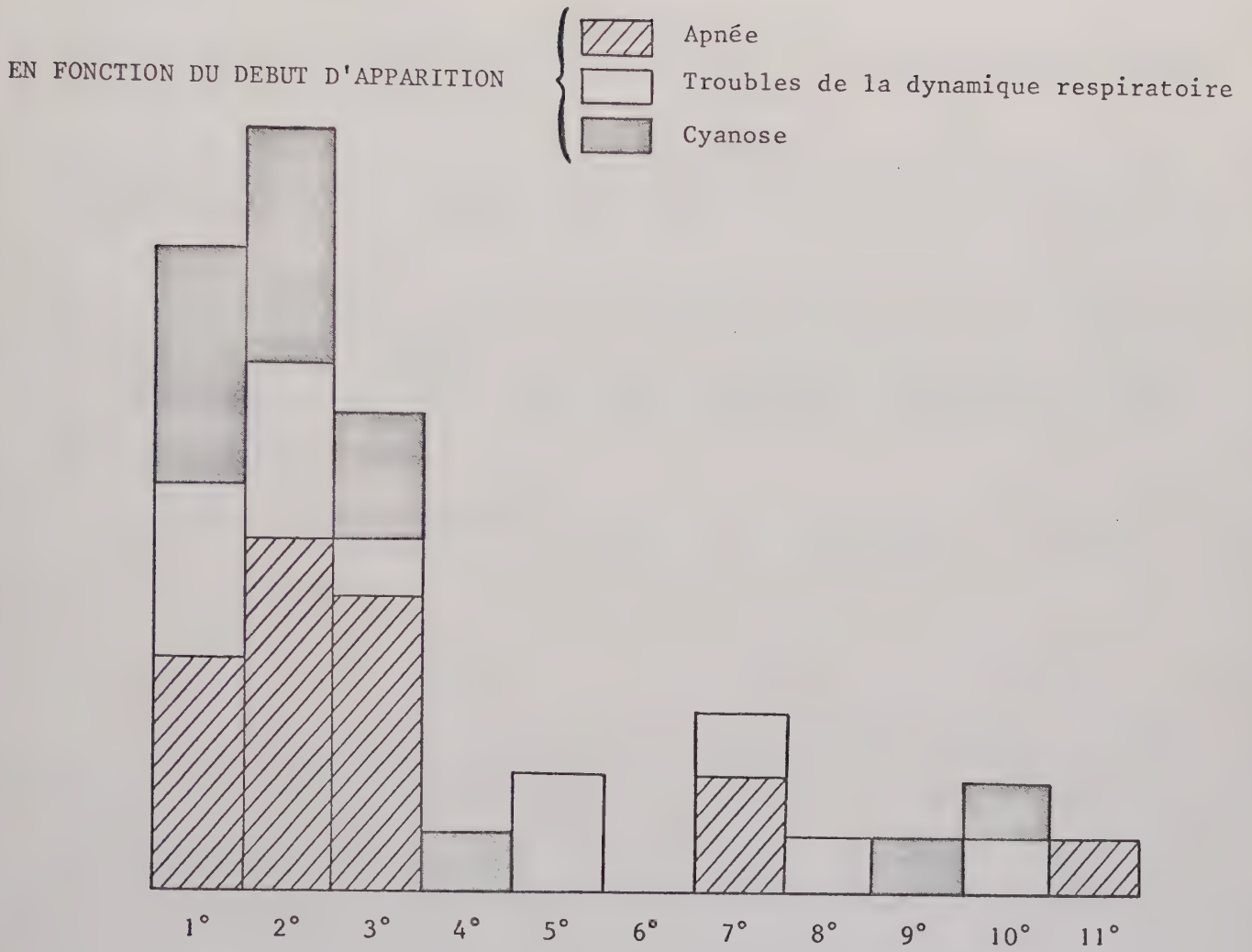


PLANCHE 17



Les signes neurologiques

Ils se répartissent en signes objectifs et subjectifs, ces derniers n'existant qu'en fonction de l'état de conscience de l'intoxiqué. Il apparaît une grande diversité dans leur description : mouvements convulsifs (21 fois), agitation ou mouvements désordonnés (11 fois), céphalées (9 fois), dysphagie (5 fois), mouvements cloniques (3 fois).

Puis viennent plusieurs signes rencontrés moins fréquemment : Trismus, trémulations, hypothermie, dysarthrie, hypotonie, allure ébrieuse, hyporéflexivité (4 fois).

Aréflexivité, hyperréflexivité, hypertonie (3 fois)

Troubles de la sensibilité, mouvements pendulaires des yeux, adynamie (2 fois)

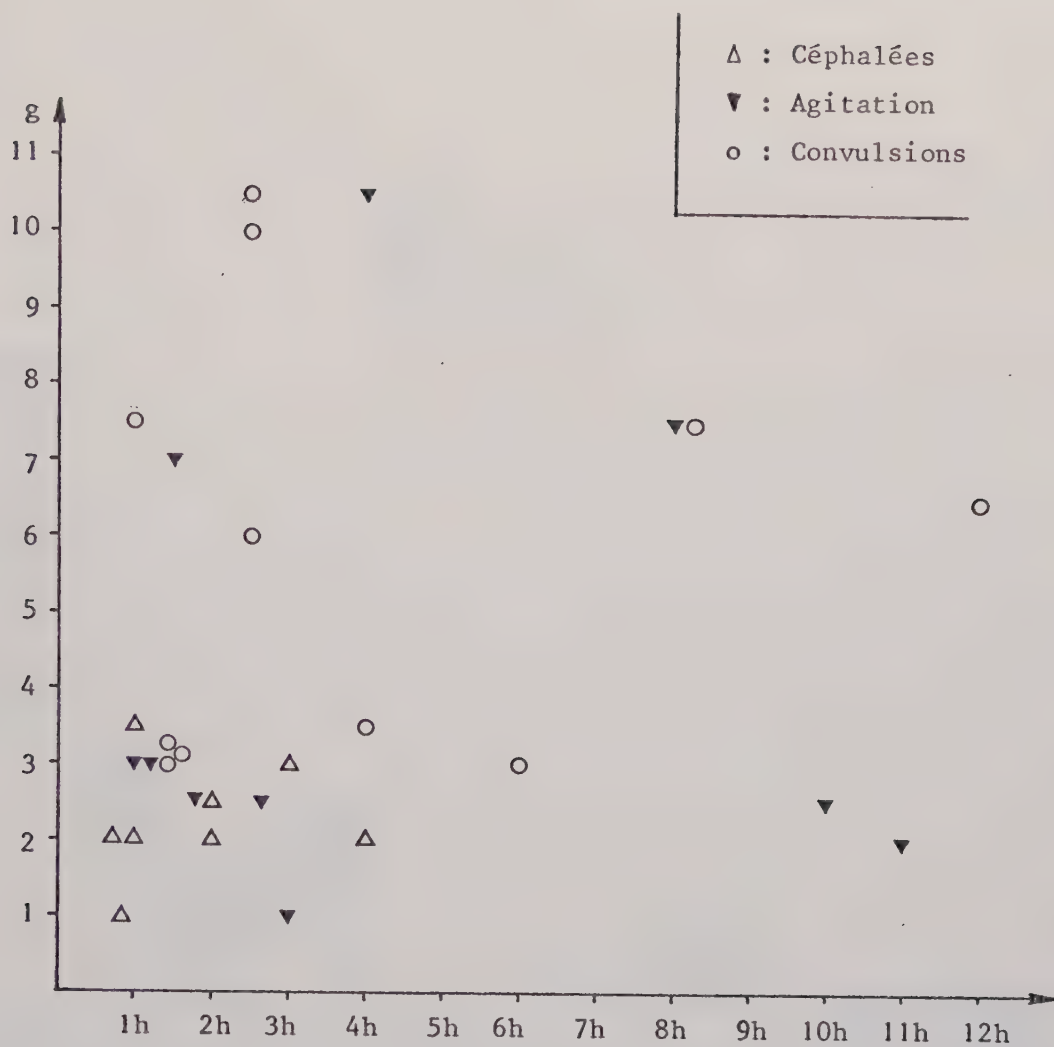
Contractions tétaniformes, voix rauque, hyperthermie (1 fois)

Nous analyserons les trois premiers signes : mouvements convulsifs, agitation et céphalées. Ils apparaissent rapidement, moins de cinq heures après l'absorption des comprimés dans plus de la moitié des cas (planche 20).

La répartition en fonction de la dose ingérée montre que les céphalées apparaissent lors de posologies moyennes ($< 3,5$ g), à l'inverse les mouvements convulsifs apparaissent avec des doses élevées (> 3 g). La gravité des convulsions est soulignée également par l'évolution générale : 15 décès et 6 guérisons ; aucun décès n'est signalé après constatation de céphalées, sur 10 cas. La constatation d'un état agité est suivie de décès dans 5 cas, de guérisons dans 6 cas.

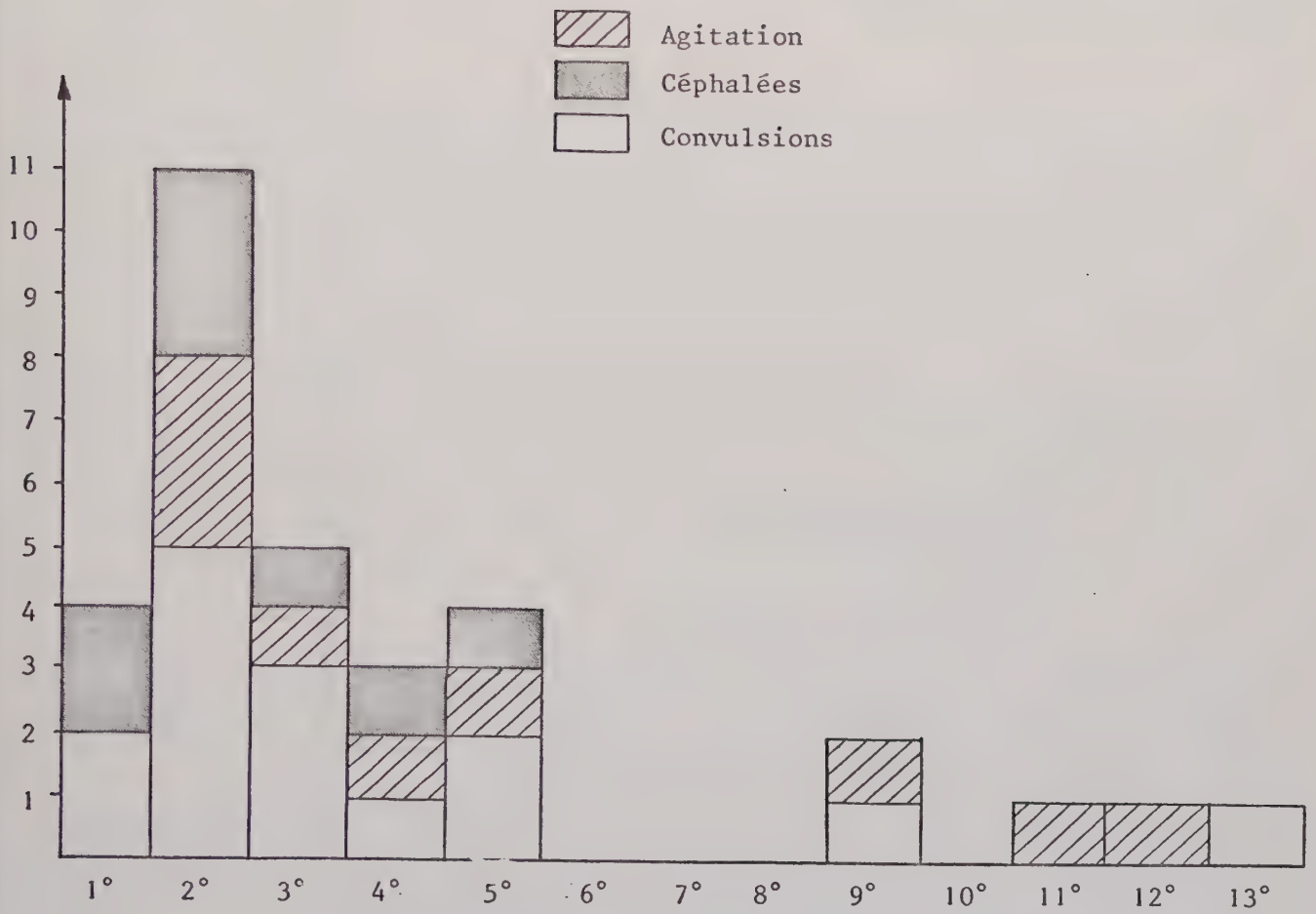
Les taux sanguins sont mentionnés dans 4 observations (planche 21).

PLANCHE 18



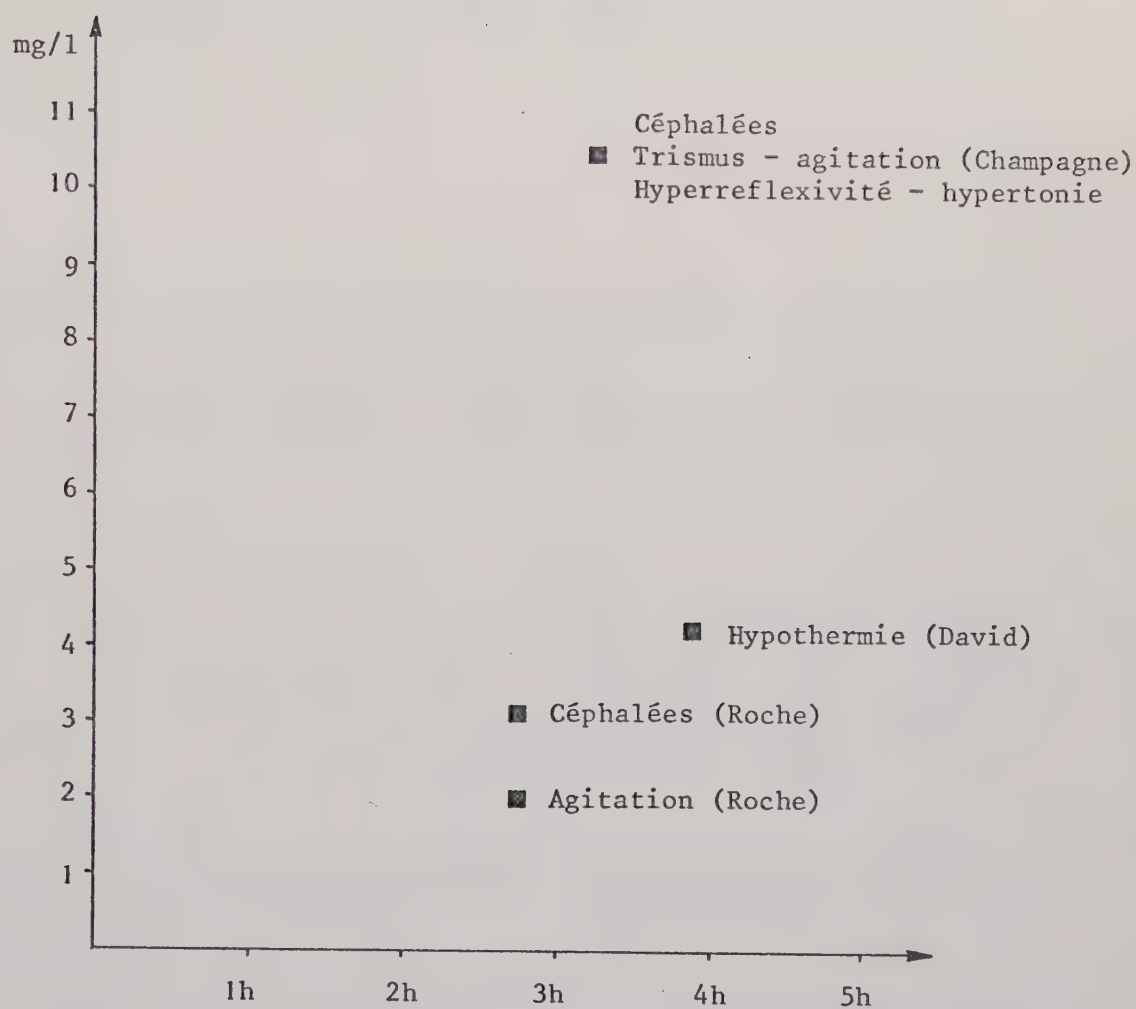
REPARTITION DES SIGNES NEUROLOGIQUES EN FONCTION DE LA DOSE
INGEREE ET DU DELAI D'APPARITION DES SYMPTOMES

PLANCHE 19



REPARTITION EN FONCTION DU DELAI D'APPARITION

PLANCHE 20



REPARTITION DES SIGNES NEUROLOGIQUES EN FONCTION DES
TAUX SANGUINS ET DU DELAI INGESTION - PRELEVEMENT

Les signes oculaires

Tout comme dans le précédent chapitre il existe une grande diversité dans les symptômes, les uns ressentis par le malade, les autres constatés à l'examen.

50 observations font état de signes oculaires, soit 27,5 % des observations exploitables dans notre travail. Nous y avons relevé :

25 troubles oculaires

12 mydriases

6 myosis

5 amauroses

D'autres signes ne sont mentionnés que deux fois : diplopie, nystagmus, photophobie, anomalies du champ visuel, spasmes vasculaires.

D'autres, enfin, ne sont mentionnés qu'une fois : oédème papillaire, décoloration papillaire, xanthochromatopsie, inégalité pupillaire, absence de réflexes pupillaires, diminution du réflexe pupillaire.

Deux remarques sont à faire

- 1 - Nous avons groupé dans les troubles oculaires différents symptômes tels que "flou visuel", "brouillard visuel", "vue trouble", mais le manque de précision de ces termes n'exclut pas la participation, dans cette série de signes oculaires, d'autres symptômes comme les anomalies du champ visuel, diplopies, photophobies, xanthochromatopsies. Aussi en analysant les troubles oculaires, nous évoquerons 32 signes subjectifs.
- 2 - Certains signes objectifs ne sont pas systématiquement recherché par tous les auteurs, leur étude en est limitée, malgré la fréquence des anomalies vasculaires constatées par Prédine (98), Paillet (88), et révélées par l'examen du fond d'oeil.

La répartition des observations mentionnant des signes oculaires en fonction de la dose ingérée est analogue à celle de la répartition de la totalité des observations sur l'intoxication aiguë. L'apparition des signes oculaires n'est pas directement liée à l'importance de la dose ingérée.

Les troubles de la vue en fonction de la dose ingérée et du délai d'apparition des symptômes :

21 symptômes sont notés sur la planche n° 23. L'horaire d'apparition se situe avant la 4^e heure dans 14 cas sur 21. Sur le même tableau la dose ingérée n'influe pas sur l'apparition des troubles de la vue. En fonction de l'évolution générale, 22 guérisons et 7 décès, 24 % de mortalité. En fonction de la chloroquinémie : voir planche 24. Les cinq cas sont inférieurs à 4 mg/l.

Mydriase

10 cas sur la planche 23. Il est important de dissocier les mydriases primitives de celles survenant dans un contexte de coma : 6 cas présen-

tent des mydriases primitives ; elles apparaissent entre 30 minutes et 5 heures trente ; et la dose ingérée est inférieure à 3 g dans ces cas. Dans l'évolution on retrouve cinq guérisons pour un décès. Nous avons relevé deux taux sanguins (Champagne : 12 mg/l et Roche : 2 mg/l)

Myosis

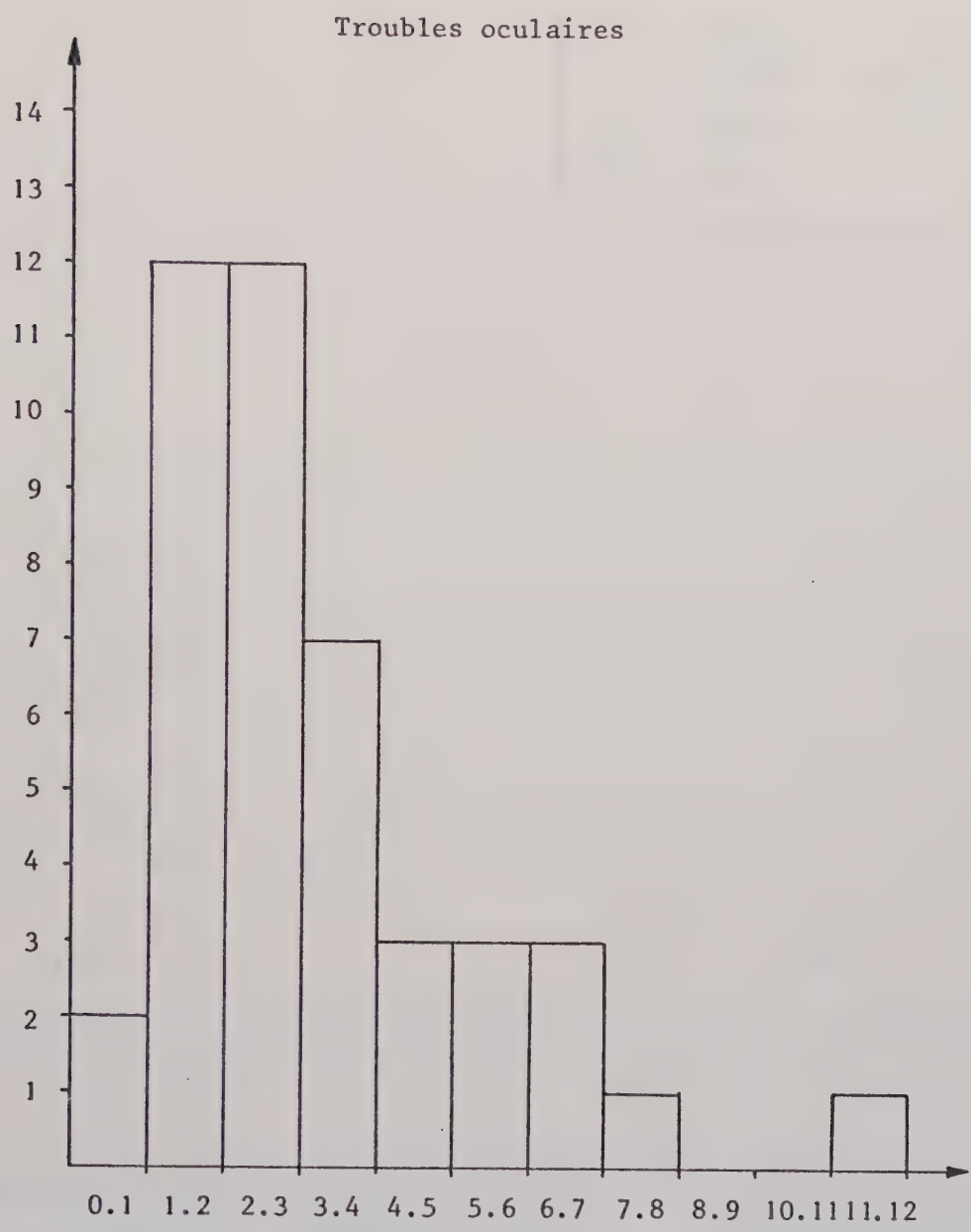
5 cas apparaissent entre la première heure et la quinzième heure pour des doses comprises entre 1 g et 4,5 g. Dans six cas nous connaissons l'évolution : 4 guérisons et 2 décès. Dans deux cas nous connaissons le taux sanguin : Champagne (22) 11,5 mg/l ; Roche 2 mg/l.

Amaurose

5 cas dans la littérature (3 décès et 2 guérisons). En fonction du délai d'apparition nous avons relevé 5 cas se situant entre quelques minutes après l'absorption des comprimés (Delbec ; Van den Heede et David) 2 h 30 (Champagne) et 8 h (Golacka). Les doses ingérées sont comprises entre 1 g et 7,5 g. Nous ne possédons pas de taux sanguins.

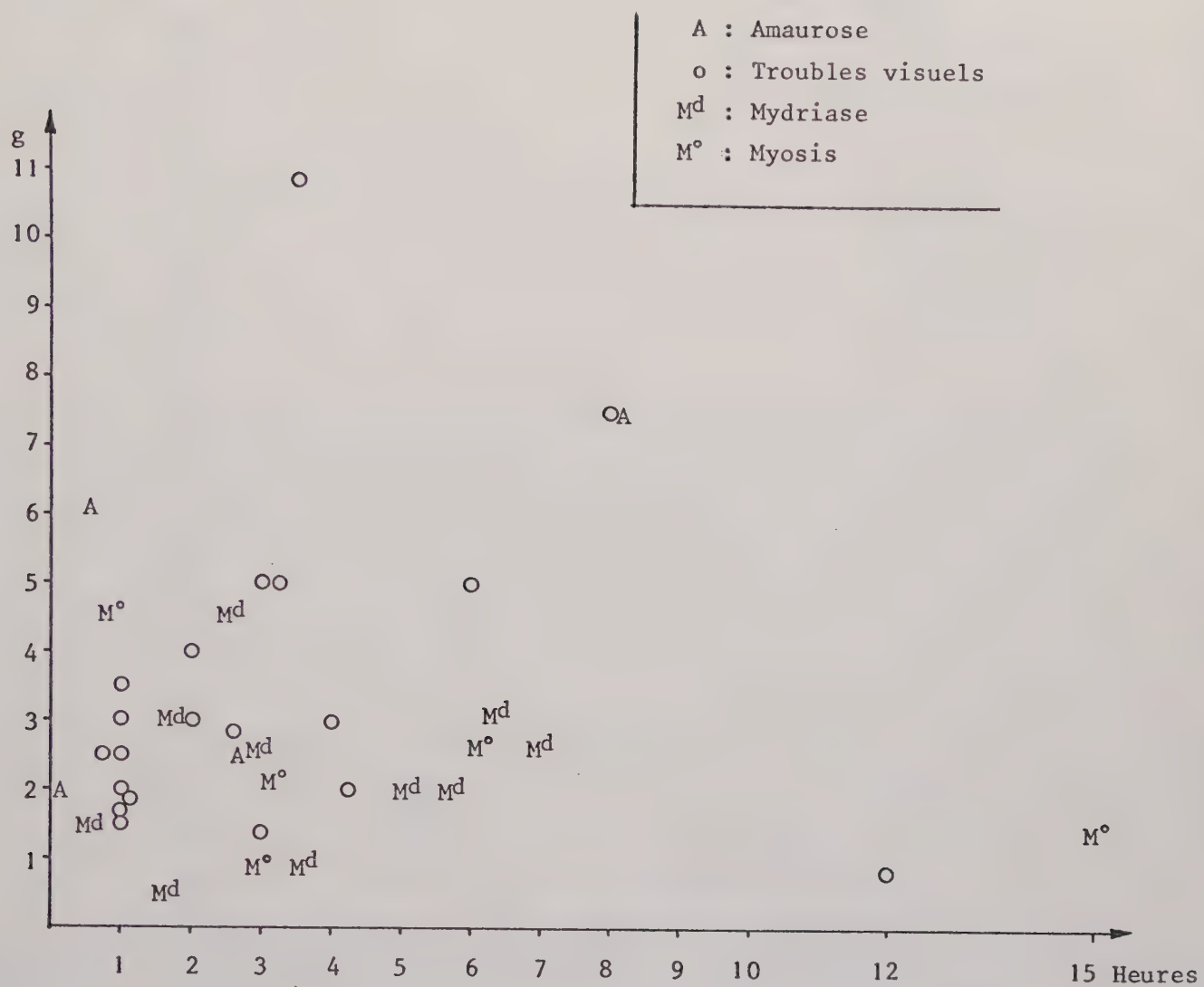
Donc pour les signes oculaires également, la rapidité d'apparition est frappante. Selon Predine (98) ce sont eux qui inquiètent le malade et provoquent l'appel des secours. Pour Paillet (88), l'atteinte oculaire est plus tardive (vers la 4^e heure) et peut laisser des séquelles. Nous n'en avons pas rencontré dans les observations servant de base à notre travail.

PLANCHE 21



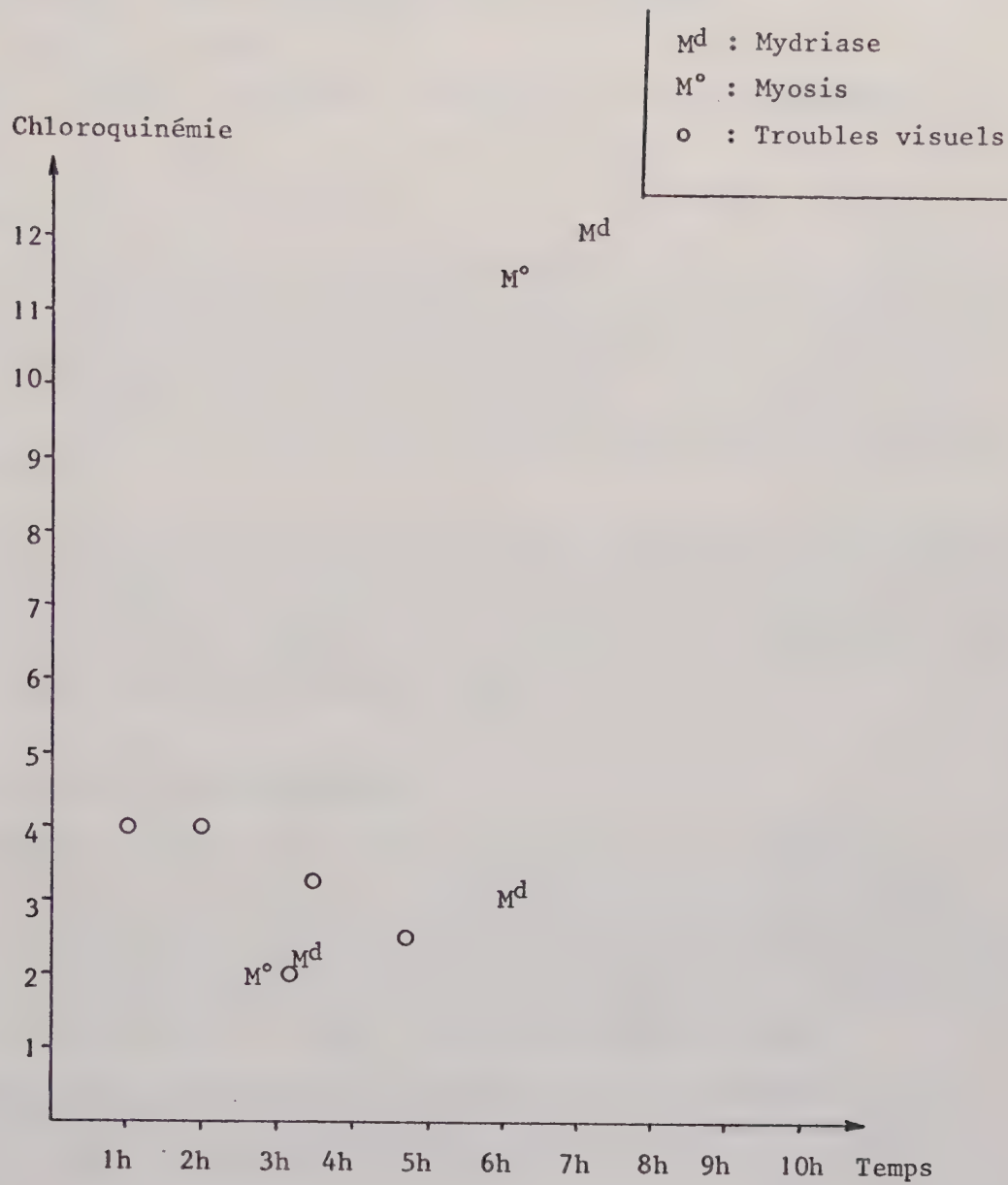
REPARTITION DES OBSERVATIONS EN FONCTION DE LA DOSE INGEREE

PLANCHE 22



REPARTITION DES SIGNES OCULAIRES EN FONCTION DE LA DOSE INGEREE ET DU DÉLAI D'APPARITION DES SYMPTOMES

PLANCHE 23



REPARTITION DES SIGNES OCULAIRES EN FONCTION DU TAUX SANGUIN ET
DU DELAI INGESTION - PRELEVEMENT

Les signes cardiovasculaires

Sur les 170 observations que nous avons retenues pour notre travail, 100 mentionnent des signes cardiovasculaires, soit 58,8 %.

Les signes sont les suivants :

Hypotension, collapsus, tachycardie, bradycardie, troubles du rythme, arrêt cardiaque.

L'hypotension (24 %)

Sur la planche n° 28 l'hypotension s'installe 10 fois sur 13 moins de trois heures après la prise des comprimés. C'est un symptôme qui apparaît quelle que soit la dose ingérée car l'aspect de l'histogramme 26 présente des similitudes avec celui de l'ensemble des observations. En fonction de l'évolution, 19 guérisons pour 3 décès, ce qui témoigne du peu de valeur à accorder à la constatation de l'hypotension dans le pronostic de l'intoxication.

Nous avons relevé deux taux sanguins : ce sont les deux observations de Champagne, 11 mg/l dans les deux cas au moment de l'hypotension. C'est un chiffre élevé, un peu en contradiction avec ce que nous savons de l'évolution des cas où l'on a relevé ce symptôme, mais cet auteur cite des valeurs constamment élevée sans que l'évolution soit péjorative, (les valeurs de la chlo-roquinémie sont toujours supérieures à 5 mg/l).

Le collapsus et choc cardiovasculaire

Rapidité d'apparition : les 6 cas sur 8 cas sont situées avant la quatrième heure de l'intoxication. La dose ingérée joue son importance puisque dans 14 cas, 37,8 %, sur 23, elle est supérieure à 5 g et l'histogramme 26 ne présente pas le même aspect que celui de l'ensemble des observations, il existe un décalage net des cas vers la droite. En fonction de l'évolution, 6 guérisons et 27 décès ; ce qui traduit bien la gravité, mais nous devons remarquer qu'il s'agit d'une cause directe de décès.

En ce qui concerne les taux sanguins, nous indiquerons ceux de Rakotoson (100) 15 mg/l et 12,8 mg/l. Il s'agit de deux cas. Nous n'en retrouvons pas dans le reste de la littérature.

Tachycardie

Sur les 17 cas du tableau 28, 11 se situent avant la 4^e heure. En fonction de la dose ingérée, nous remarquons un étalement de l'histogramme 27 vers la gauche, ce qui traduit une majorité de cas pour des posologies moyennes ou peu élevées. Pour des doses supérieures les troubles majeurs apparaissent d'emblée. En fonction de l'évolution, 15 guérisons et 3 décès ; ce qui confirme que ce n'est pas un symptôme décisif, mais seulement un signe d'inquiétude pour la suite de l'intoxication.

Les taux sanguins : Nous en avons relevé 5, répartis entre des traces (observation n° 11 de Roche) et 11 mg/l (Champagne).

Bradycardie

5 cas, survenant entre 1 heure et 17 heures, mais trois surviennent avant la 2^o heure. La dose ingérée est comprise entre 0,45 g et 5 g. Dans l'évolution, 3 guérisons pour 2 décès.

Troubles du rythme

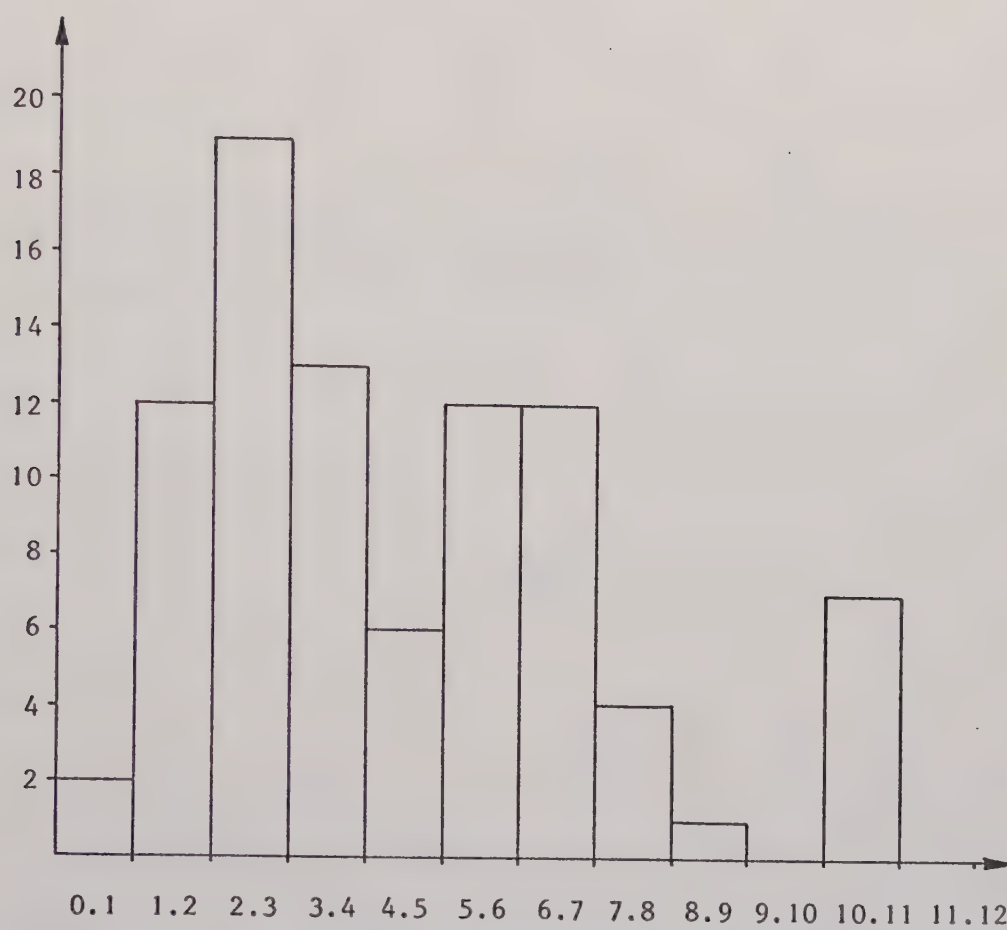
Nous avons relevé 9 cas. Deux cas surviennent brutalement dans un contexte d'intoxication chronique : Fauchier (39) et Di Maio (33). Le délai d'apparition varie entre 45 minutes et la 20^o heure, la dose ingérée entre 2,5 g et 7 g. L'évolution se fait vers la guérison dans 2 cas, vers le décès dans 6 cas. Les taux sanguins sont signalés dans une observation de David (27) 5,3 mg/l ; et de Roche entre 5 et 6 mg/l. Les troubles du rythme sont liés à une hyperexcitabilité ventriculaire se manifestant par des tachycardies ventriculaires, et des fibrillations ventriculaires.

Arrêt cardiaque

Sur les 23 cas du tableau 28, 20 apparaissent avant la 4^o heure. Il peut survenir quelle que soit la dose ingérée (la répartition reflète celle de l'ensemble des observations). L'évolution est bien sûr dramatique : 35 décès et 10 guérisons. 4 taux sanguins sont rapportés : Rakotoson (100) 15 mg/l et 12,8 mg/l ; David (27) 5,3 mg/l et Roche 3 mg/l et 2 mg/l.

Soulignons la fréquence des arrêts cardiaques survenant au moment du lavage gastrique, de l'intubation. Ces gestes devraient être effectués en salle de réanimation ; et, en ce qui concerne le lavage gastrique, on doit tenir compte du délai entre l'absorption et l'hospitalisation, pour éviter le lavage gastrique dangereux s'il est inutile. (en principe au delà de la 3^o heure).

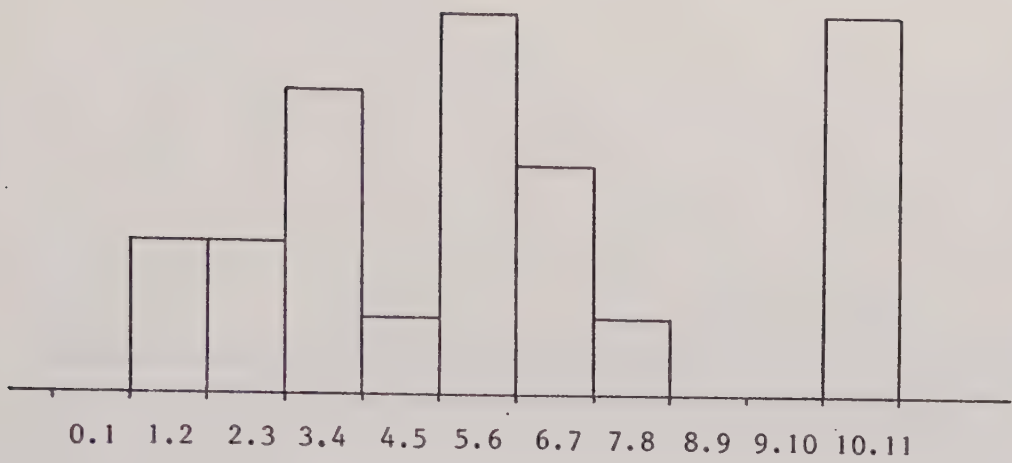
PLANCHE 24



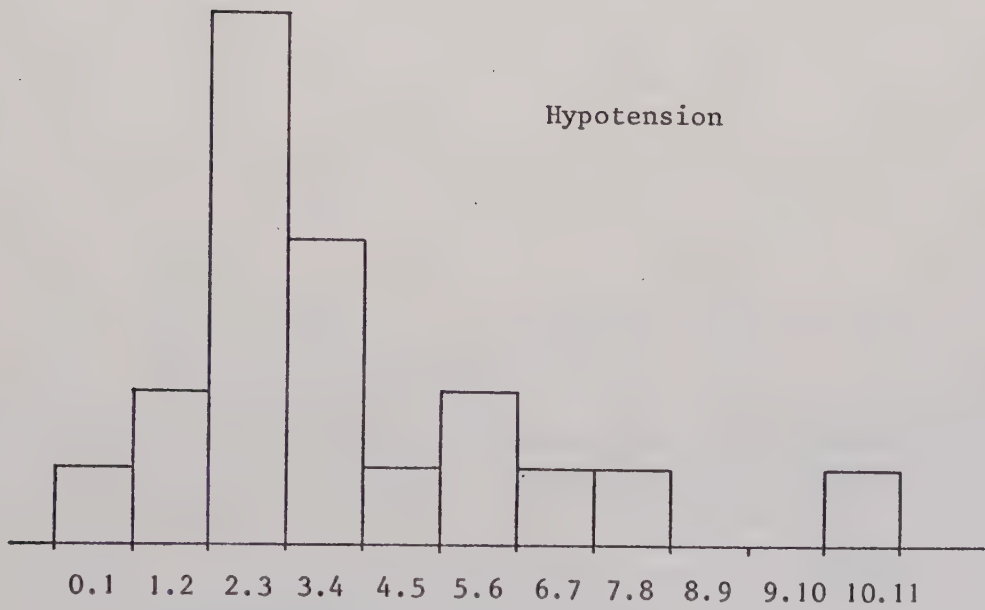
REPARTITION EN FONCTION DE LA DOSE INGEREE DANS LES OBSERVATIONS
MENTIONNANT DES SIGNES CARDIOVASCULAIRES

PLANCHE 25

Collapsus



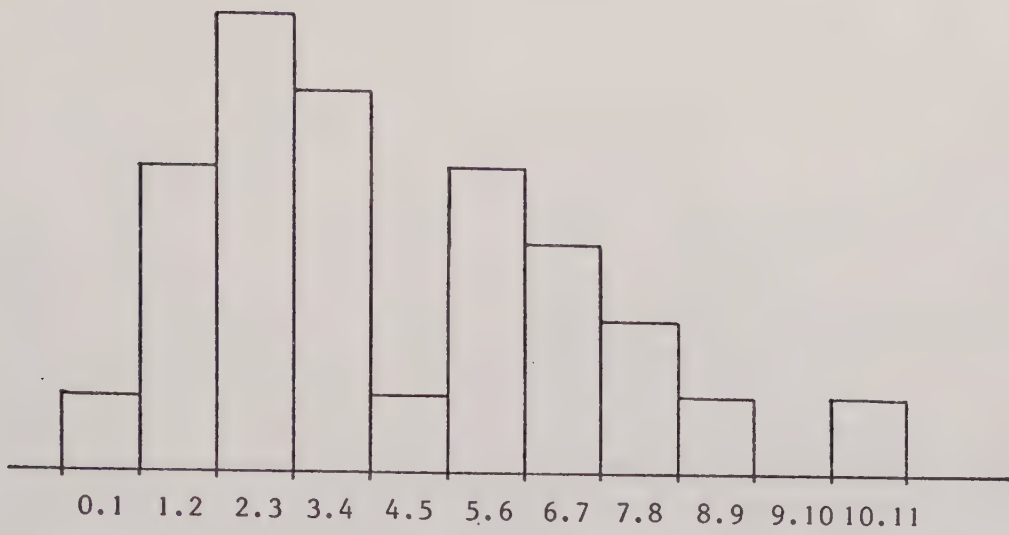
Hypotension



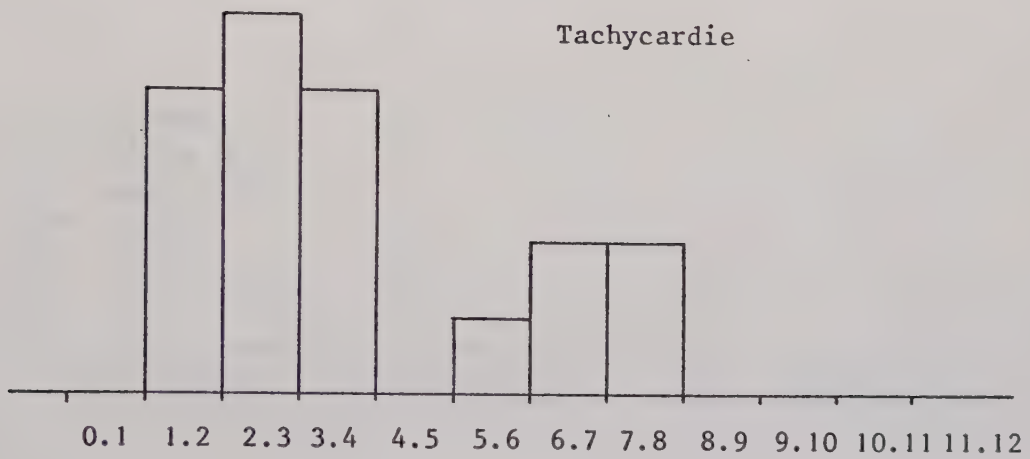
EN FONCTION DE LA DOSE INGEREE

PLANCHE 26

Arrêt cardiaque

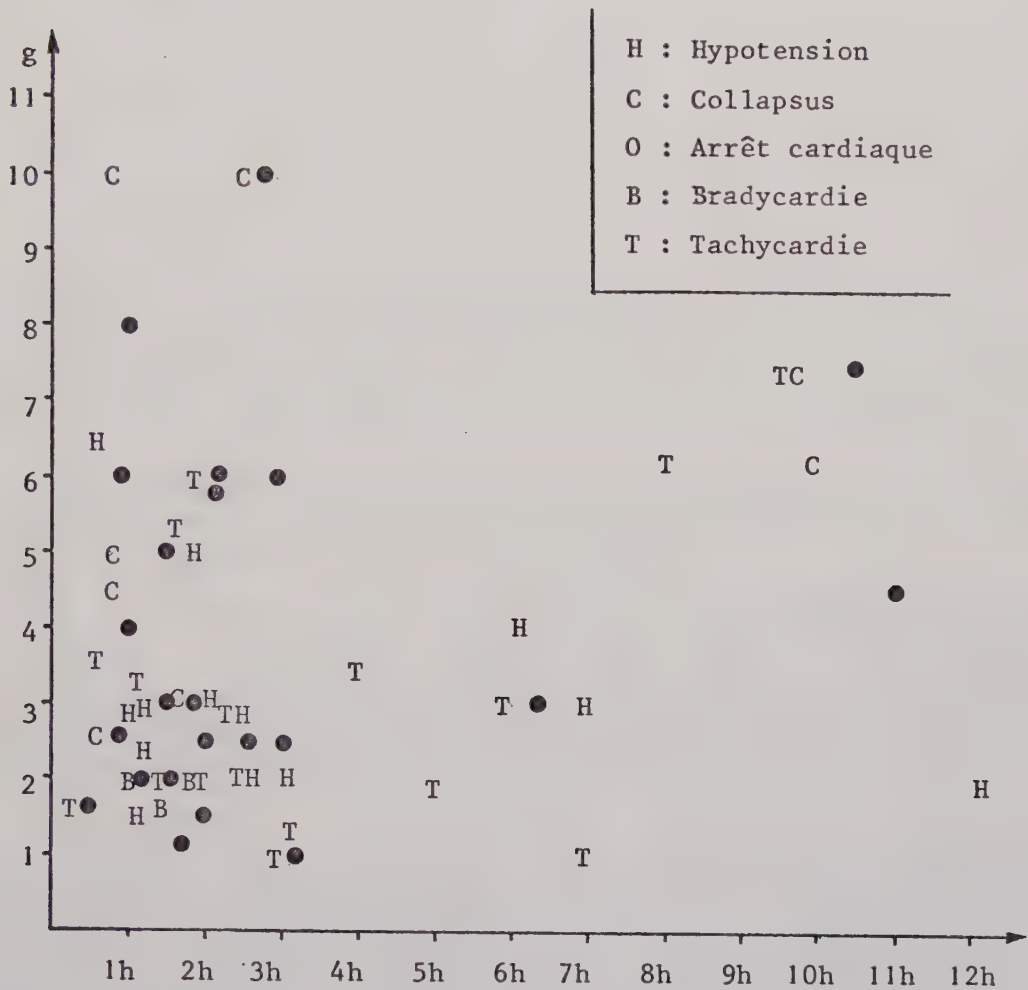


Tachycardie



EN FONCTION DE LA DOSE INGEREE

PLANCHE 27



REPARTITION DES S. CV EN FONCTION DE LA DOSE INGEREE ET DU
DELAI D'APPARITION DES SYMPTOMES.

Les troubles électrocardiographiques

Deux sortes de modifications électrocardiographiques s'observent lors des intoxications par les dérivés de la quinoléine :

- des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire.
- des troubles de l'excitabilité

D'après les travaux de Hess et Schmidt (56), rapportés par Fauchier (39), la chloroquine freine la sortie du potassium de la cellule cardiaque lors de la dernière phase de la repolarisation, ce qui allonge la durée du potentiel d'action (cette action sur le myocarde ventriculaire se traduit par la prolongation de l'espace ST-T), en même temps que la repolarisation cellulaire devient plus proche de la ligne droite (ce qui élargit et diminue l'amplitude de T, au niveau ventriculaire). A plus fortes doses la chloroquine bloque la pénétration du sodium dans la cellule ce qui ralentit la phase de dépolarisation rapide et élargit l'onde P et le complexe QRS.

Ces phénomènes physio-pathologiques conduisent à des troubles con-
ductifs dans l'oreillette, le faisceau de His et le myocarde ventriculaire (Prédine (98)) avec dépression du noeud sinusal et passage éventuel à un rythme nodal ; lorsqu'à son tour cet automatisme secondaire sera déprimé, le coeur s'arrêtera en diastole ou bien on observera un passage en rythme idio-ventriculaire, puis à une asystole par faillite de tout automatisme.

Les signes électrocardiographiques notés par Prédine (98), Fauchier (39), Rakotoson (100), Ducluzeau (34), Gaultier et Potter (46), Paillet (88), David (27) et Champagne (22), sont les suivants :

Allongement de PR, onde P large, bloc auriculo-ventriculaire de différents degrés, décalage de ST, ondes T aplaties ou inversées, élargissement de QRS, blocs de branche, bradycardie en rythme sinusal, nodal ou idio-ventriculaire, arrêt cardiaque. L'accélération cardiaque qui apparaît au début de l'intoxication aiguë serait selon Gold la conséquence d'une augmentation des sécrétions adrénérgiques consécutives à la diminution de la pression artérielle.

Les troubles de l'excitabilité constatés par tous les auteurs se limitent à l'apparition d'extrasystoles ventriculaires et de salves de tachycardie ventriculaire en torsades de pointe. Leur existence serait due selon Fauchier (39) à une sensibilité particulière du myocarde aux produits quinoléiniques et serait sans rapport avec la dose du produit ingéré. Pour les expliquer, il invoque des phénomènes de réentrée ventriculaire favorisés par l'asynchronisme de la repolarisation ventriculaire, conséquence de l'action anti-fibrillante.

Etude des tracés électrocardiographiques

Nous avons donné les principales caractéristiques des différents tracés rencontrés dans la littérature et dans les observations du Service de Toxicologie Médicale du Pr. Roche, dans les tableaux suivants.

Les données de l'E.C.G.

1 - L'onde P

Des anomalies à ce niveau sont rarement rapportées. Nous en avons rencontrées dans trois cas : Dans l'observation n° 2 de Roche, nous remarquons sur les premiers tracés une onde P évoquant une onde P pulmonaire (amplitude : 0,3 mV, durée : 0,12 s). Cette anomalie s'estompe sur le dernier tracé effectué 6 h 30 après l'absorption du toxique. Dans l'observation n° 8 de Roche, l'onde P apparaît à la limite du pathologique (amplitude : 0,2 mV, durée : 0,12 s). Dans ces deux cas, ces anomalies se situaient dans le cadre d'un tableau clinique alarmant avec arrêt cardiorespiratoire récupéré en salle de réanimation, et hypokaliémie. Don Michael rapporte également une observation avec sur le tracé E.C.G. une onde P pulmonaire.

2 - l'espace PR

Il atteint 0,20 s (bloc auriculo-ventriculaire du 1° degré) dans les observations n° 1, 2 et 6 de Roche. Rakotoson (100) mentionne cette anomalie dans une observation sur les 13 qu'il présente avec des résultats d'E.C.G. Prédine (98) à propos de 20 cas, Rakotoson (100) à propos de 16 cas, Paillet (88), Gaultier et Potter, Ducluzeau (34) constatent que l'allongement de PR est une anomalie classique dans l'intoxication aiguë. Remarquons que Champagne (22) observe un allongement de PR supérieur ou égal à 0,20 s sur 12 tracés. Sur l'ensemble de ses 35 cas avec tracés E.C.G., il évalue un PR moyen à 0,13 s. Frija (44) ne constate aucune altération de PR à propos de 12 séries d'E.C.G.

Mason (80) et Sagardiluz (106) rapportent deux cas à eux deux dans lesquels figurent des rythmes nodaux. Dans un autre cas Mason mentionne un rythme idio-ventriculaire, aboutissant au décès par une fibrillation ventriculaire mortelle, avec absence d'onde P et une fréquence cardiaque à 30 par minute.

Dans ces altérations du segment PR, les doses ingérées ne sont connues que dans 6 cas : entre 1 g et 4 g. La chloroquinémie est mentionnée dans les deux premiers cas de Roche : 3,2 mg/l à la 3° h, pour le premier cas, et 2 mg/l à la 3° h, 5,3 mg/l à la 6° h pour le second.

3 - Complexe QRS

L'allongement de QRS (supérieur ou égal à 0,10 s) est observé dans les cas n° 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9 et 10 de Roche. Le retour à des valeurs normales s'effectue rapidement dans les cas n° 2 (4 h), n° 7 (8 h), n° 8 (6 à 10 h) et n° 10 (11 h). Dans les cas n° 4 et n° 9 les tracés enregistrés à la 15° et à la 20° h objectivent un allongement de la durée de QRS persistant. La dose ingérée ou la pratique éventuelle d'un lavage gastrique ne paraît pas influencer sur le délai de normalisation de la conduction intra-ventriculaire. L'élargissement de QRS est noté également par Rakotoson (100) dans 2 cas sur 13, par Don Michael dans un cas sur deux, par Klabusay (65), par Mason (80) dans deux cas sur deux, par Delbec (32), par Fauchier (39), et Champagne (22). Les doses ingérées sont indiquées dans 14 cas, elles sont comprises entre 1 g et 6,75 g ; dans une observation rapportée par Rakotoson (100) la dose ingérée était de 19 g, la guérison fut obtenue au prix d'une réanimation spécialisée. Les taux sanguins sont mentionnés dans 9 cas ; au moment des troubles de la conduction intra-ventriculaire la chloroquinémie est comprise entre 2 mg/l et 18 mg/l. Notons que dans le cas n° 10 de Roche la durée du complexe QRS est revenue à la normale lorsque le taux sanguin est redescendu à 1,2 mg/l. En fonction de l'évolution générale, on observe 13 guérisons et 5 décès.

4 - Espace ST

Les décalages importants (supérieurs à 2 mm) de l'espace ST se rencontrent au cours de tableaux cliniques graves : cas n° 8 de Roche, cas n° 12 et 49 de Champagne (22). L'anomalie la plus fréquemment relevée sur les tableaux est représentée par la déformation en dôme dont la convexité est orientée vers le haut : cas n° 2, 4, 6, 7, 9 et 10 de Roche, cas n° 1 de Delbec (32), cas de Lazar (71). Elle siège principalement dans les dérivations précordiales droites. Elle peut s'accompagner dans certains cas d'un discret sous-décalage de ST dans d'autres dérivations, en particulier D2, D3 et VF (n° 2, n° 4, n° 6 de Roche). Ces altérations sont retrouvées sur les tracés de 11 h, 15 h et 20 h après la prise des comprimés (n° 10, n° 4 et n° 9) ; sur le tracé de 6 h du cas n° 2 le segment ST est en voie de normalisation. Nous manquons d'enregistrements E.C.G. plus tardifs pour établir avec précision la durée des troubles.

5 - Onde T

C'est à ce niveau que nous constatons le plus fréquemment des anomalies : toutes les observations de Roche sont concernées. Dans le cas n° 1 de Roche, dans celui de Fauchier (39), il apparaît une négativation des ondes T. Les autres tracés E.C.G. enregistrent une diminution de l'amplitude. La normalisation de ce trouble s'effectue rapidement comme l'on peut le constater dans les cas n° 1, 2, 4, 7, 9 et 10 de Roche (voir tableau). Dans le cas n° 8 la diminution d'amplitude de T persiste jusqu'au 6^e jour. Des altérations analogues sont également mentionnées par Champagne (22), Lazar (71), et Fauchier (39).

La dose ingérée dans ces cas est comprise entre 1 g et 7,9 g. Nous ne retrouvons pas de parallélisme entre les taux sanguins et la constatation des troubles de l'onde T.

6 - Espace QT

La mesure de l'espace QT pour être correctement interprétée doit être étroitement liée à la fréquence cardiaque, qui subit des variations importantes selon les cas (bradycardie, tachycardie). Nous constatons ainsi que le QT corrigé est allongé dans la majorité des cas : 8 cas sur 10 dans la série de Roche. Champagne (22) constate que le QT moyen sur 67 tracés est de 0,40 s, mais le QT corrigé reste dans les limites de la normale. Néanmoins pour Paillet (88), Prédine (98), Ducluzeau (34), l'allongement de QT fait partie des aspects particuliers observés sur les tracés E.C.G. lors des intoxications aiguës.

7 - Les troubles du rythme

Il est paradoxal de constater des troubles de l'excitabilité lors d'intoxications par un produit anti-fibrillant ; néanmoins ils sont moins fréquents que les troubles de la conduction responsable de l'arrêt cardiaque en diastole. Nous rencontrons dans la littérature des extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire.

La tachycardie ventriculaire est mentionnée par Roche (cas n° 8), Fauchier (39), Sagardiluz (106), Champagne (22), David à propos de quatre cas (27), et Klabusay (65). Nous devons remarquer plus particulièrement les tachycardies ventriculaires en torsades de pointe : elles sont bien décrites par Fauchier (39) dans son cas personnel : dans cette observation "les accès de T.V. se succèdent à très bref intervalle (10 à 12 par minute) relayés

par des extrasystoles ventriculaires à couplage long, de sens opposé au complexe rapide des ventriculogrammes qu'elles interrompent". Il est décrit des salves de T.V. en torsades de pointe dans l'observation n° 8 de Roche et dans celle de Sainty (108). Nous retrouvons cet aspect dans un tracé E.C.G. d'une malade de Sagardiluz (106) et également dans la description d'un tracé d'un malade de David (27). Il n'y a pas de corrélation entre la dose ingérée, les taux sanguins et la constatation de troubles du rythme ; pour Fauchier il s'agit d'accidents dus à une sensibilité particulière du sujet, pouvant donc survenir chez un patient recevant de la chloroquine à doses thérapeutiques.

		P	PR	QRS	ST	T	QT	Troubles du rythme	Evo- lution
<u>Roche</u> n° 1	3 h	0,08 s	0,16 s	0,12 s		aplaties	0,48 s		G
	7 h 30	0,10 s	0,20 s	0,10 s		• négatives dans les précord. D • normalisées en V5 et V6	0,40 s		
n° 2	2 h 30	0,12 s	0,18 s	0,12 s	• sous-décalage en D1, D2, D3 VL et VF	aplaties	0,32 s	arrêt cardiaque	G
	4 h	0,12 s	0,18 s	0,08	• isoélectrique en D1, D2, D3, VL, VF • en dôme dans les précord.	normalisées	0,44 s		
	6 h	≤ 0,10 s	0,20 s	0,08 s	normalisé	normalisées	0,40 s		
n° 3	15 h	0,10 s	0,18 s	0,10 s		discrètement aplaties	N		G
n° 4	8 h	0,12 s	0,18 s	0,12 s	• en dôme en VL, V2, V3, V4 • sous-décalage discret en D2, D3 et VF	aplaties			G
	15 h	0,12 s	0,18 s	0,12 s	en dôme	normalisées			
n° 5	2 h	0,10 s	0,14 s	< 0,10 s		discrètement aplaties	N		G

		P	PR	QRS	ST	T	QT	Troubles du rythme	Evo- lution
Roche n° 6	6 h	0,10 s	0,20 s	< 0,10 s	. sous-décalage discret en D2, D3 et VF . en dôme en V2 et V3	aplaties			G
	1 h	0,12 s	0,18 s	0,12 s	en dôme V1, V2	aplaties	↗		G
	8 h			0,08 s	en dôme en V2, V3 et V4	normalisées	↗		
n° 8	6 h	0,12 s	0,18 s	0,12 s	sous-décalage en V4 et V5	aplaties		arrêt cardiaque	G
	6 h 30	0,16 s	0,18 s	0,08 s	. sus-décalage en D3, V1, V2 et V3 . sous-décalage en D1, V1 et les précordiales G.			Tachycardie ventricul.	
	10 h			0,06 s		aplaties			
	5° j 6° j				iso-électrique	aplaties			
	8° j					normalisation en D1 et D2	↗		
n° 9	5 h	0,08 s	0,12 s	0,12 s	en dôme en V2 et V3	aplaties	↗		G
	20 h	0,08 s	0,12 s	0,12 s	en dôme en V2 et V3	normalisation	↗		

		P	PR	QRS	ST	T	QT	Troubles du rythme	Evo- lution
<u>Roche</u> n° 10	5 h	0,10 s	0,18 s	0,10 s	en dôme en précordiales D.	aplaties			G
	11 h	0,10 s	0,18 s	0,08 s	en dôme en V1 et V2	normalisation			
<u>Champagne</u> n° 29	3 h 30			0,12 s	sous-décalage	-			G
	5 h			0,12 s	normalisation	aplaties			
	16 h 30			0,16s(V2)	-	aplaties			
	3° j			0,08 s	-	normalisation			
n° 49	3 h 30			0,12 s	sous-décalage				G
	5 h			0,12 s	sous-décalage important				
	6 h			0,12 s	sous-décalage	aplaties			
	14 h 30			0,08 s	discret sous décalage	aplaties			
n° 12				0,12 s	sus-décalage 4 mn	aplaties			D
				0,14 s	sous-décalage	aplaties		Tachycardie ventricul.	
<u>Lazar</u>	1° j		N	< 0,10 s	en dôme	aplaties			G
	3° sem.		N	< 0,10 s	normal	normal	N		
<u>Fauchier</u>				0,14 s		aplaties		. Bloc de branche gau- che complet . Tachycardie ventriculaire en torsades de pointe	G

L'évolution

En considérant la totalité des observations de la littérature que nous avons utilisées, les résultats sont les suivants :

- 114 décès
- 76 guérisons
- 1 guérison avec séquelles (Larkworthy)

Dans ces résultats, nous avons tenu compte des cas médico-légaux dans lesquels sont mentionnés la constatation de la mort et le diagnostic établi post-mortem ; la dose ingérée étant connue d'après les informations de l'entourage ou d'après le rapport de l'enquête de police, mais le plus souvent elle est inconnue ou approchée avec peu de précision en fonction de données toxicologiques après divers prélèvements sur le cadavre.

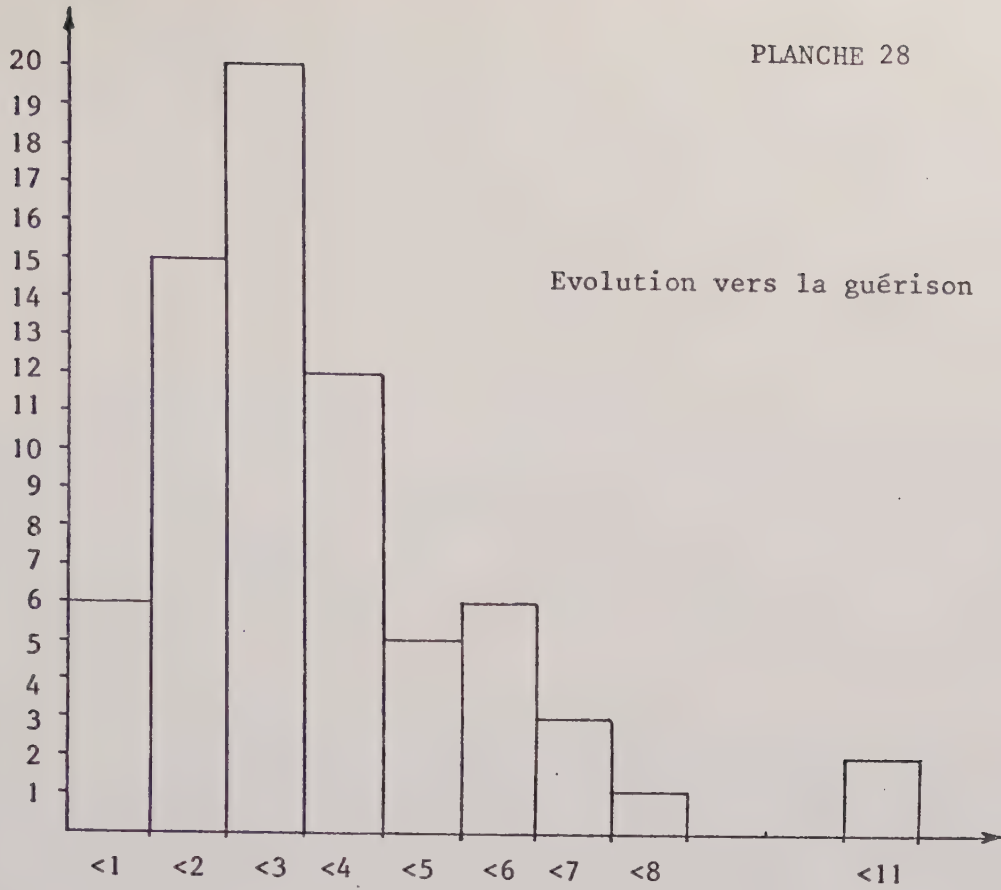
Si nous éliminons ces cas, pour ne retenir que ceux pour lesquels nous possédons des indications plus ou moins précises sur les signes cliniques de l'intoxication et quelques éléments de thérapeutique, les résultats sont les suivants :

- 75 décès
- 75 guérisons
- 1 guérisons avec séquelles (Larkworthy)

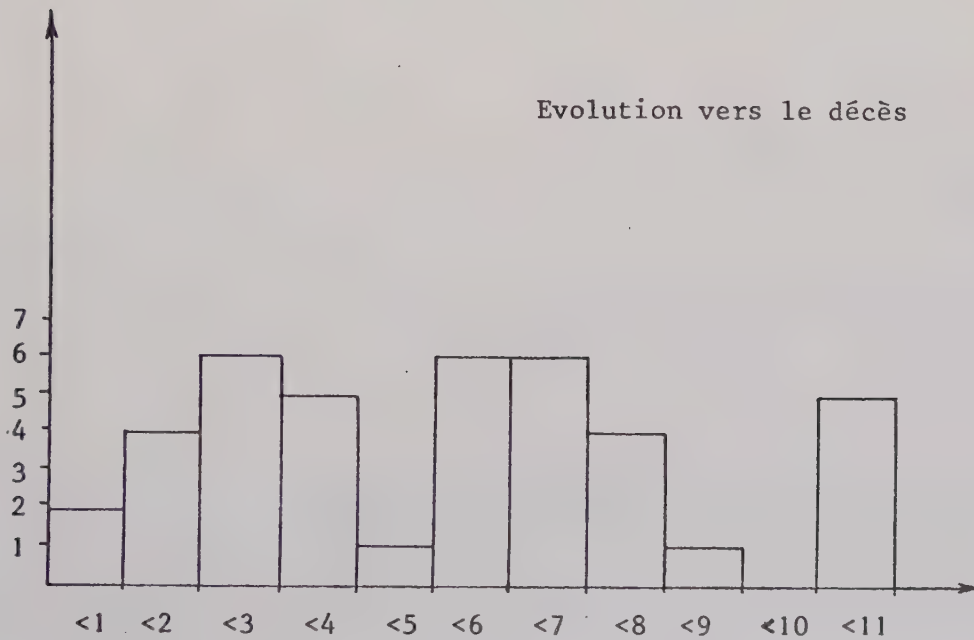
La répartition des cas évoluant vers la guérison, en fonction de la dose ingérée, est analogue à celle de l'ensemble des observations (histogramme n° 1 de la planche). Par contre, et ce n'est pas surprenant, la proportion de décès est plus importante lors des posologies élevées (histogramme n° 2 de la planche).

Sur la planche nous avons fait intervenir les dosages de la chloroquinémie et l'horaire de prélèvements : nous constatons que les résultats ne permettent pas d'établir des corrélations précises.

PLANCHE 28

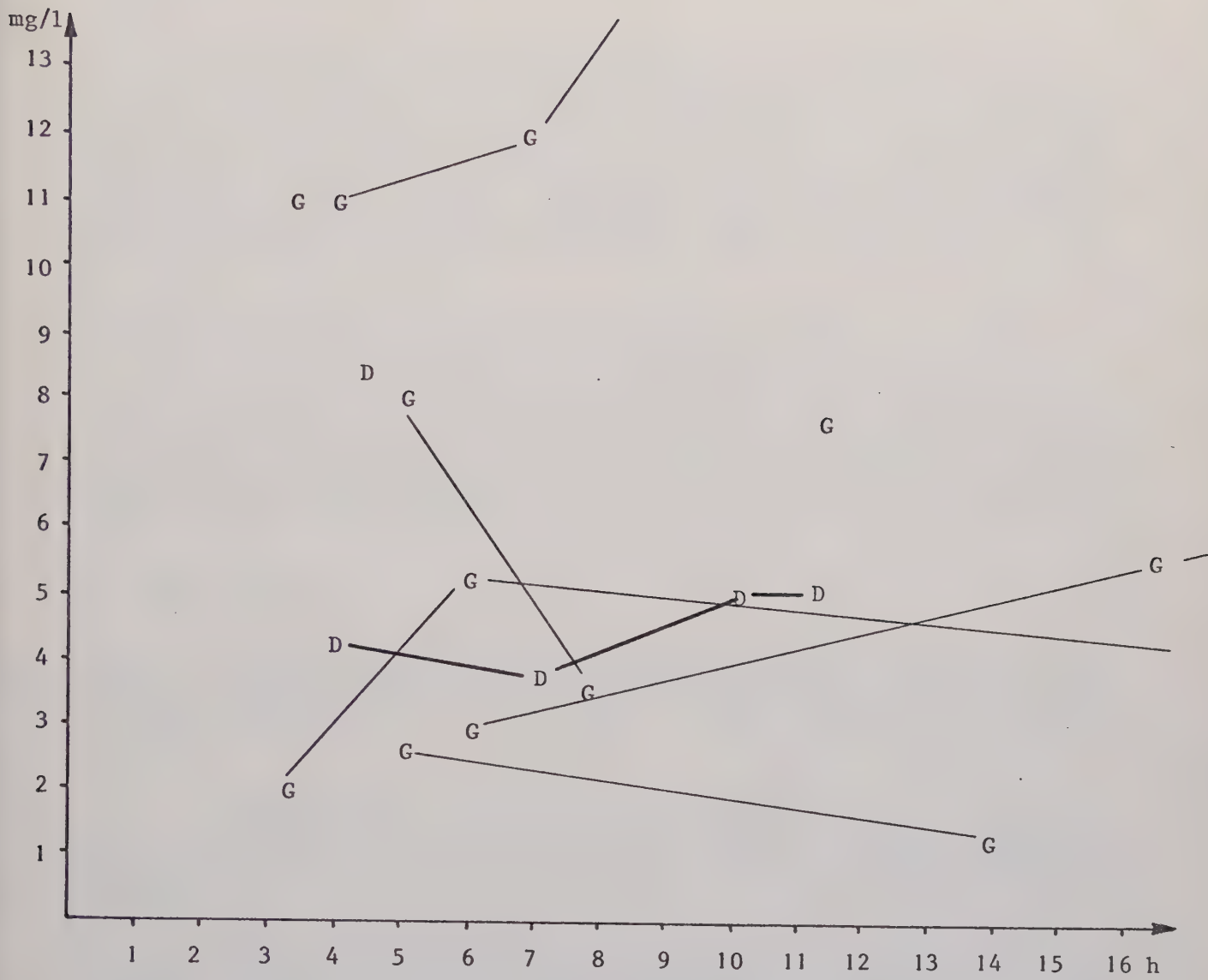


REPARTITION EN FONCTION DE LA DOSE INGEREE



REPARTITION EN FONCTION DE LA DOSE INGEREE

PLANCHE 29



EVOLUTION EN FONCTION DE LA CHLOROQUINEMIE

COMMENTAIRE

En étudiant l'intoxication aiguë par la chloroquine à propos des 11 cas hospitalisés dans le service d'urgence médicale du Pr. Roche à l'hôpital E. Herriot de Lyon, et en utilisant également les observations médicales de la littérature, ce qui nous donne ainsi un total de 170 cas exploitables, nous avons tenté d'établir des corrélations entre l'apparition des différents signes cliniques constituant le tableau de l'intoxication aiguë et les doses ingérées, ainsi que les taux sanguins obtenus au cours de différents prélèvements.

1 - Les doses ingérées au cours de l'intoxication aiguë

Dans plus de la moitié des cas (65 %) la dose ingérée est inférieure à 4 g, et c'est pour le groupe de posologie se situant entre 2 g et 3 g que nous constatons le pourcentage le plus élevé (30 %), ce qui dans la présentation la plus utilisée de la spécialité "Nivaquine" correspond à la prise de 20 à 30 comprimés.

2 - Chloroquinémie

Les valeurs notées par les différents auteurs occupent un large éventail entre 0,26 mg/l et 18 mg/l. Néanmoins dans 55 % des cas ce sont celles comprises entre 1 mg/l et 6 mg/l qui sont rencontrées, avec un pic de fréquence plus élevé pour les valeurs situées entre 4 mg/l et 5 mg/l (15 %).

Lorsque la dose ingérée est comprise entre 1 g et 2 g, la chloroquinémie évolue entre 0 et 6 mg/l dans 72 % des cas ; lorsque la posologie est supérieure à 2 g les résultats sont plus dispersés entre 1,25 mg/l et 18 mg/l.

L'intervention du délai entre l'ingestion des comprimés et le prélèvement sanguin fait ressortir une grande diversité, surtout dans les résultats obtenus à la suite de prélèvements précoces.

Le maximum de la chloroquinémie apparaît entre la 2^e heure et la 7^e heure, ensuite les taux décroissent lentement. Ainsi au 8^e jour d'une intoxication aiguë avec une dose comprise entre 2 et 3 g, Roche, Delbec, Le Dain obtiennent des valeurs non négligeables comprises entre 2 et 5 mg/l.

Cependant il faut reconnaître la faible portée de ces résultats, étant donné le nombre limité des cas livrés à notre étude : nous avons relevé 79 valeurs pour 39 observations ; 37 observations mentionnaient avec plus ou moins de précision la dose ingérée ; 21 observations précisaient le délai entre l'ingestion et le prélèvement ; dans 15 cas seulement nous avons

relevé au moins deux prélèvements effectués à des moments différents, ce qui permet une étude plus précise de l'évolution des taux sanguins.

3 - Chloroquinurie

Les valeurs observées par les différents auteurs sont très disparates (entre 0 et 500 mg/l, avec une proportion de cas plus importante pour les valeurs situées entre 0 et 200 mg/l), du fait de l'intervention de nombreux facteurs entre le moment de l'absorption intestinale et celui de l'élimination urinaire. Cependant il est intéressant de voir là un élément de diagnostic important en toxicologie. On peut également apprécier l'élimination de la chloroquine dans les jours qui suivent, mais dans ce cas, il faut tenir compte de la diurèse qui n'est pas systématiquement mentionnée dans toutes les observations.

Les avantages et les inconvénients des méthodes utilisées pour accroître l'élimination urinaire du toxique, sont les suivants :

- * L'apport massif de solutions osmotiques neutres (6 litres en semi-diurèse forcée, 12 litres par 24 heures en diurèse forcée) en augmentant la diurèse permet parallèlement une meilleure évacuation de la chloroquine. Mais selon Prédine (98) en chargeant de la sorte, on se prive peut-être de la possibilité d'utiliser la solution molaire de lactate de sodium en cas de troubles de la conduction intra-cardiaque.
- * La diurèse acide favorise l'élimination urinaire de la chloroquine de 20 % à 90 % selon Jailler (60), mais peut être responsable de troubles de la conduction (Prédine, Rakotoson).

4 - Les signes digestifs

Les nausées suivies ou non de vomissements apparaissent dans 33 % des cas ; les douleurs abdominales sont plus rares, notées 6 fois sur 170 cas, et un malaena.

Deux remarques sur les nausées et ou les vomissements doivent être faites ; elles semblent s'opposer :

- Tout d'abord sur l'efficacité des vomissements : elle semble réelle si l'on examine les cas publiés par Larkworthy (69), de même si l'on étudie les vomissements en fonction de l'évolution générale : 50 % de mortalité si nous considérons l'ensemble des cas publiés, 24,5 % de mortalité dans les cas où des vomissements ont été mentionnés.
- Sur l'inefficacité des vomissements : nous avons vu dans notre étude que les vomissements apparaissent avant la 6^e heure, et que le maximum de la chloroquinémie se situait entre la 2^e heure et la 7^e heure. Nous savons également que les conclusions de certains auteurs vont dans ce même sens : Constantin et Charmot (26), Bondurand et Clerq (11) et André et coll. (2). Ils invoquent la nature peu émetisante de la chloroquine et l'inefficacité de l'élimination par cette voie en raison de la rapidité d'action du toxique. Les taux sanguins ne semblent pas influencer sur l'existence ou non des vomissements.

5 - Les signes d'atteinte de la 8^e paire crânienne

Ils sont limités aux vertiges, rencontrés dans 8,2 % des cas, et aux bourdonnements d'oreille, rencontrés dans deux cas. La rapidité d'apparition est là aussi une des caractéristiques du tableau de l'intoxication aiguë : entre la 2^e heure et la 6^e heure après l'ingestion des comprimés. La dose ingérée n'intervient pas dans l'existence ou l'apparition des vertiges. Le peu de cas mentionnant des dosages sanguins ne permet pas d'établir des corrélations avec l'apparition de ce symptôme.

6 - Les troubles de la conscience

Nous n'avons pu établir de corrélations entre la dose ingérée et l'ensemble des troubles de la conscience, cependant en divisant ce groupe en deux sous-groupes, les troubles mineurs (somnolence, obnubilation, coma vigil) et les troubles graves (coma profond et coma avec troubles végétatifs), nous avons constaté de manière prévisible que les troubles mineurs apparaissent dans 82 % des cas pour des posologies inférieures à 4 g, alors que les troubles plus graves nécessitaient des posologies plus importantes dans 72 % des cas avec des doses comprises entre 2 g et 8 g.

Dans 71 % des cas ces troubles apparaissent avant la 4^e heure. Le pronostic en fonction de la gravité des troubles n'est pas surprenant : 31 % de mortalité dans les cas où existent des troubles mineurs, 70 % de mortalité lorsqu'il y a eu un coma profond. Nous avons pu établir une corrélation sur 12 cas entre les taux sanguins et la gravité des troubles : Lors des troubles mineurs les taux obtenus sont inférieurs ou égaux à 4 mg/l ; lors des comas profonds les valeurs de la chloroquinémie sont supérieures à 4,2 mg/l.

7 - Les signes respiratoires

Rencontrés dans 30 % des cas, ils se répartissent en apnée (55 % des signes respiratoires), troubles de la dynamique respiratoire (38 %), cyanose (36 %), troubles de la perméabilité respiratoire (19 %), et troubles étiquetés de "difficultés respiratoire" (23 %).

Le délai d'apparition est rapide ; dans la majorité des cas l'apparition de ces symptômes se situe avant la 4^e heure de l'intoxication. En fonction de l'évolution générale nous avons constaté 65,5 % de mortalité lorsque l'apnée était mentionnée, 60 % de mortalité en présence de troubles de la dynamique respiratoire, 50 % de mortalité chez les intoxiqués présentant une cyanose (c'est le pourcentage de mortalité de l'ensemble des observations), et 40 % de mortalité lorsqu'il y a des troubles de la perméabilité respiratoire.

Nous n'avons pu établir de corrélations entre les taux sanguins et les signes respiratoires en raison du nombre de cas limité mentionnant les valeurs de la chloroquinémie.

8 - Les signes neurologiques

Ce qui caractérise ce chapitre, c'est la diversité des symptômes décrits, retrouvés dans 33,5 % de l'ensemble des observations. A retenir

essentiellement, les mouvements convulsifs (36,8 % des cas mentionnant des signes neurologiques), l'agitation (19,2 %), et les céphalées (15,7 %).

Les céphalées apparaissent lors de posologies peu élevées (inférieures à 3 g), à l'inverse les mouvements convulsifs semblent exiger des doses supérieures à 3 g. En ce qui concerne la gravité des signes neurologiques, nous avons vu que nous n'avions pas relevé de décès lorsque figuraient des céphalées dans le tableau clinique, par contre le taux de mortalité est de 71 % lorsqu'apparaissent les mouvements convulsifs. L'agitation représente un trouble intermédiaire dans l'évolution duquel nous avons retrouvé 5 décès sur 11 cas.

Nous ne possédions pas suffisamment de cas mentionnant des dosages de la chloroquinémie pour tenter d'établir des corrélations précises entre l'apparition des symptômes et les taux sanguins.

9 - Les signes oculaires

27,5 % des observations mentionnent des troubles oculaires, se répartissant en signes subjectifs et objectifs. Deux remarques doivent être émises :

- Tout d'abord sur le manque de précision des termes rencontrés dans la littérature, ce qui ne nous a pas permis de détailler les différents symptômes ressentis par le malade.
- D'autre part, nous avons remarqué le nombre peu élevé de cas où figure l'examen du fond d'oeil, malgré la fréquence des anomalies vasculaires rapportées par Prédine (98), Paillet (88).

Dans ce chapitre également la rapidité d'apparition est caractéristique : dans 14 cas sur 21, les troubles subjectifs apparaissent avant la 4^e heure. En ce qui concerne les troubles pupillaires les six cas de mydriase apparaissent avant 5 heures et 30 minutes après l'ingestion des comprimés ; les cinq cas de myosis semblent plus tardifs, entre la 1^e heure et la 15^e heure. L'amaurose se situe entre la 1^e heure et la 8^e heure. Nous n'avons pas retrouvé de corrélations entre la dose ingérée et l'apparition des troubles visuels, cependant nous avons constaté que sur cinq cas mentionnant des taux sanguins la chloroquinémie était inférieure à 4 mg/l.

En fonction de l'évolution, 24 % de mortalité lorsqu'existent des signes subjectifs.

Nous n'avons pas retrouvé de séquelles oculaires, précoces ou tardives, dans la littérature au sujet des intoxications aiguës par la chloroquine.

10 - Les signes cardio-vasculaires

a - L'hypotension

C'est un symptôme fréquent, retrouvé dans 24 % des observations mentionnant des signes cardio-vasculaires : d'apparition précoce, moins de trois heures après l'ingestion des comprimés dans 10 cas sur 13. Avec un taux de mortalité de 14 % l'hypotension ne représente pas un symptôme inquiétant (taux de mortalité de l'ensemble des observations de la littérature 50 %) ce qui laisse entendre que le passage à un stade de gravité plus sévère

tel que le collapsus ou le choc cardio-vasculaire, qui est une cause directe de décès, n'est pas une étape systématique sinon fréquente.

b - Collapsus cardio-vasculaire

Dans 60 % des cas, le collapsus apparaît lorsque la dose ingérée est supérieure à 5 g. Là aussi la rapidité d'apparition est telle que six cas sur huit surviennent avant la 4^e heure. Le taux de mortalité est de 81,8 %.

c - Tachycardie

Nous avons retrouvé dans la plupart des cas mentionnant ce symptôme une posologie peu élevée par rapport à l'ensemble des cas. Dans l'évolution générale des cas où l'on retrouve des épisodes de tachycardie, la mortalité est plus faible : 3 décès sur 18 cas. Gold a souligné que la tachycardie apparaît comme un phénomène réflexe par augmentation des sécrétions adrénergiques à la suite de l'hypotension.

d - Bradycardie

Elle est une conséquence directe de l'action de la chloroquine sur l'automatisme cardiaque. Nous avons retrouvé cinq cas : dans l'évolution de ceux-ci, 3 guérisons et deux décès.

e - Arrêt cardiaque

Il ne semble pas y avoir de lien avec la dose ingérée. L'évolution est bien entendu dramatique (77 % de mortalité). Nous rappellerons la survenue classique de l'arrêt cardiaque au cours de manoeuvres de réanimation telles que le lavage gastrique, l'intubation trachéale.

11 - Les données de l'électrocardiogramme

Elles nous ont été fournies d'une part par les tracés E.C.G. publiés par différents auteurs et par les tracés provenant des observations de Roche, et d'autre part par les descriptions de tracés que l'on retrouve à propos de cas d'intoxiqués aigus dans la littérature.

a - Onde P

Dans deux cas de Roche et dans un cas de Don Michael, des anomalies de l'onde P sont mises en évidence : allongement à 0,12 s et augmentation de l'amplitude à 0,3 mV, évoquant l'onde P pulmonaire

b - Espace PR

De nombreux auteurs indiquent un allongement de PR à 0,20 s. Frija (44) dans 12 séries de tracés E.C.G. n'a constaté aucune altération de PR. Quoiqu'il en soit l'allongement de PR est une des caractéristiques de l'intoxication aiguë par la chloroquine, cependant une étude plus systématique portant sur un grand nombre de tracés devrait en préciser la fréquence d'apparition.

c - Complexe QRS

Les altérations à ce niveau étaient presque constantes (8 cas sur les 10 de Roche pour lesquels nous possédions les tracés). Le retour à la normale s'effectue entre 4 heures et 11 heures dans six cas sur huit ; mais nous manquons de tracés tardifs pour conclure convenablement sur les autres

cas. Cependant la normalisation semble se faire dans les 24 heures lorsque l'évolution est favorable. (Ce qui était le cas de tous les cas de Roche). Il ne nous a pas été possible de relier ces troubles de la conduction intracardiaque avec la dose ingérée et les taux sanguins, néanmoins nous avons vu que ces troubles pouvaient survenir pour des posologies peu élevées (1 g).

L'évolution générale des cas où nous avons mis en évidence des anomalies au niveau du complexe QRS est plus faible que celle de l'ensemble des observations : 13 guérisons et 5 décès, soit 27 % de mortalité.

d - Espace ST

Dans la grande majorité des cas c'est la déformation en dôme du segment ST que nous avons constatée. Dans les cas graves, des décalages inférieurs de ST sont signalés. Ce sont les dérivations précordiales droites qui semblent concernées. Une analyse plus précise nécessite des tracés tardifs pour permettre d'établir la durée des troubles portant sur les segments ST.

e - Ondes T

A ce niveau, toutes les observations de Roche sont concernées. Dans la plupart des cas il s'agit d'un aplatissement de l'onde T plus ou moins prononcé. La négativation des ondes T paraît plus rare. La normalisation s'effectue entre 12 et 24 heures après l'ingestion des comprimés, sauf dans un cas (observation n° 8 de Roche) où elle s'effectue au 8^e jour.

f - Espace QT

Nous avons constaté son allongement dans la grande majorité des cas. Cependant il est souvent difficile de l'apprécier lorsque l'onde T est aplatie sur la ligne isoélectrique.

g - Troubles du rythme

C'est la tachycardie en torsades de pointe qui représente le trouble le plus fréquent. Nous en relevons chez sept auteurs différents. Rappelons qu'il n'y a pas de corrélations avec la dose ingérée : pour Fauchier (39) il s'agit d'un trouble dû à une sensibilité particulière du sujet. Nous avons retrouvé dans la littérature des extrasystoles ventriculaires et des épisodes de fibrillation ventriculaire, mais ces derniers troubles semblent être en retrait en ce qui concerne la fréquence d'apparition.

Il est difficile d'établir quelle est la dose-seuil au delà de laquelle le tableau clinique devient inquiétant. En effet nous devons distinguer les troubles se manifestant pour une dose de chloroquine moyenne sinon élevée ; cela semble le cas en ce qui concerne l'atteinte du système nerveux extériorisant ainsi des signes neurologiques et des troubles de la conscience. Au niveau du cœur, il semble bien que la dose n'ait pas la même importance puisque des doses peu élevées (1 g dans l'observation n° 2 de Roche) et même des doses thérapeutiques (l'observation présentée par Fauchier illustre ce cas particulier) sont susceptibles de déterminer de graves troubles rythmiques, en particulier des salves de tachycardie ventriculaire en torsades de pointe. Il en est de même en ce qui concerne l'atteinte digestive, celle de la VIII^e paire crânienne, l'atteinte oculaire et respiratoire : dans ces cas nous n'avons pas retrouvé de liens précis entre les signes cliniques et la dose ingérée.

Mais au niveau des troubles neurologiques graves tels que les crises convulsives et les états comateux profonds, et également au niveau vasculaire, ainsi les collapsus et chocs cardiovasculaires susceptibles d'entraîner le décès, nous avons donc pu voir que les doses ingérées étaient élevées, supérieures à 4 g. Et à l'inverse la mort par apnée, arrêt cardiaque consécutif à des troubles rythmiques survient pour des doses peu élevées et les manoeuvres thérapeutiques (lavage gastrique, intubation endotrachéale) peuvent déclencher un arrêt cardio-respiratoire mortel.

Nous nous sommes heurtés dans ce travail à des difficultés liées au manque de précisions dans le relevé des observations. C'est inévitable dans le cadre d'un service où la rapidité d'exécution commandée par l'urgence n'est pas toujours compatible avec un certain perfectionnisme. Néanmoins, et pour cette raison, il nous paraît utile d'établir un protocole de recherche applicable à chaque intoxication aiguë par la chloroquine et permettant d'apporter certaines précisions qui font défaut dans notre étude : les limites de la pratique du lavage gastrique qui peut entraîner subitement un arrêt cardiaque ; les données de l'examen du fond d'oeil ; les différentes méthodes permettant d'accroître l'élimination du toxique (exsanguino-transfusion, épuration extra-rénale, diurèse forcée, acide ou neutre).

Il convient d'insister particulièrement sur plusieurs points :

- l'interrogatoire doit permettre d'approcher au mieux la quantité ingérée par le malade et son horaire d'ingestion, la chronologie exacte des symptômes.
- l'examen clinique recherchera des signes objectifs précis : examen neurologique, examen ophtalmique, tracés E.C.G. toutes les heures, puis chaque jour jusqu'à normalisation complète.
- les dosages de la chloroquine : sang, urines, liquide de lavage gastrique - l'ionogramme sanguin et en particulier le dosage de la kaliémie.
- les apports thérapeutiques : perfusions, injections.

Nous détaillons dans le tableau ci-après le protocole précis

Nom : Prénom : date de naissance :
 Date et heure d'arrivée :
 Délai intoxication-hospitalisation :
 Quantité de chloroquine absorbée :
 Association (s) médicamenteuse(s) :

Les signes fonctionnels

	horaire
nausées	...
vomissements	...
douleurs abdominales	...
vertiges	...
bourdonnements d'oreille	...
troubles respiratoires	...
cyanose	...
engorgement respir.	...
apnée	...
état de conscience	...
signes neurologiques	...
vision floue	...
tr. de l'accommodation	...
tr. du champ visuel	...
dyschromatopsie	...
amaurose	...
sueurs	...
pâleurs	...

L'examen clinique

poids : taille : température :

examen neurologique

état de conscience : pupilles :
 tonus : clonies :
 réflexes ostéo-tendineux :

appareil respiratoire

rythme : cyanose :

appareil cardio-vasculaire

pouls : T.A. :

F.O.

E.C.G.

Electro-rétinogramme

Prélèvements à pratiquer à l'entrée

sang	chloroquine totale :
	chloroquine globulaire :
	chloroquine plasmatique :
	ionogramme sanguin
urines	chloroquine :
	albumine :
	pH :
liquide de lavage gastrique	
	volume :
	chloroquine :

Prélèvements à pratiquer en cours de traitement

sang	chloroquine toutes les 30 mn
	potassium toutes les 4 heures
urines	chloroquine toutes les heures

Examens à pratiquer en cours de traitement

E.C.G.	toutes les heures
F.O.	toutes les 12 heures

Après la phase critique

chloroquinémie toutes les 12 heures
 chloroquinurie dès 24 h
 E.C.G. quotidien jusqu'à normalisation du tracé
 F.O. hebdomadaire pendant un mois, puis mensuel pendant 3 mois.

C O N C L U S I O N

- 1) Dans ce travail se rapportant aux 11 cas hospitalisés dans le service de toxicologie clinique du professeur ROCHE et à 159 cas rencontrés dans la littérature, sont établies des corrélations entre la dose ingérée, les dosages biologiques de la chloroquine et le délai d'apparition des symptômes observés dans l'intoxication aiguë par la chloroquine.
- 2) La fréquence de cette intoxication est en augmentation dans les pays africains. A l'origine, on retrouve essentiellement des tentatives de suicide, à un degré moindre des tentatives d'avortement, et plus rarement des accidents thérapeutiques.
- 3) La valeur des documents médicaux dépendait de la qualité des observations qui fut inégale. On peut établir des corrélations avec la dose ingérée et l'horaire d'apparition des symptômes. Les dosages biologiques de la chloroquine ne furent pas systématiquement exploités en raison de l'insuffisance des prélèvements chez les malades.

La dose ingérée se situe dans la majorité des cas entre 1 g et 4 g avec un pic important pour des posologies comprises entre 2 g et 3 g (30 % des cas).

Le dosage biologique le plus intéressant à considérer fut celui de la chloroquinémie : la valeur des taux enregistrés par les laboratoires fut très variable d'un individu à l'autre, malgré le nombre limité de méthodes de recherche. La spectrophotométrie dans l'ultra-violet reste la méthode la plus usitée. L'horaire du maximum de la chloroquinémie se situe entre la 2ème heure et la 7ème heure après l'absorption des comprimés.

- 4) Il fut malaisé d'établir la dose seuil au delà de laquelle le tableau clinique de l'intoxication aiguë devient inquiétant. En effet, nous avons vu que l'on devait opposer deux séries de symptômes : les uns se manifestent quelle que soit la dose ingérée et l'importance de la chloroquinémie ; il en est ainsi de l'atteinte digestive des troubles de la 8ème paire crânienne, de l'atteinte oculaire et surtout de l'atteinte cardiaque avec dans le dernier cas l'existence de salves de tachycardie ventriculaire en torsades de pointe. Par contre, en ce qui concerne l'atteinte neurologique, les troubles respiratoires, les troubles de la conscience et les troubles vasculaires comme le choc cardiovasculaire, il apparaît que la gravité des symptômes constatés est proportionnelle à la dose ingérée et dans certains cas, comme les troubles de la conscience, nous avons pu établir que les chiffres de la chloroquinémie au cours des comas profonds étaient supérieurs à 4,2 mg/l.

Cependant, l'ensemble des signes cliniques présente en commun la rapidité d'apparition et le retour à la normale, dans des délais très courts, souvent en moins de 24 heures.

5) Les travaux concernant l'intoxication aigue par la chloroquine doivent être poursuivis en accordant une place importante à l'étude cinétique de la chloroquinémie et également au tracé électrocardiographique répété en vue de déterminer des corrélations plus précises entre les doses ingérées, les taux sanguins et les signes cliniques et par là-même, de proposer des méthodes thérapeutiques convenables. En particulier, en ce qui concerne l'indication du lavage gastrique qui, au-delà d'un certain délai est inefficace donc dangereux en raison de la sensibilité myocardique pouvant être à l'origine d'un accident rythmique fatal, où l'indication d'une épuration extra-rénale dont les résultats sont discutés parce que souvent décevants.

Vu, le Directeur de l'U.E.R. Sud-Ouest Le Président de la Thèse

J.M. ROBERT

L. ROCHE

Vu et Permis d'imprimer

Lyon, le 27 avril 1976

Le Président de l'Université
Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALVING A.S., EICHELBERGER L., CRAIGE B., JONES R., WHORTON C.M. et PULLMAN T.N.
Studies on the chronic toxicity of chloroquine.
J. Clin. Invest. may 1948, 27, 60-65
- 2 - ANDRE L.J., SIROL J., BARABE P., DELPRAT J. et ANDRE-GADRAS E.
Les intoxications aiguës par la chloroquine.
Journal Européen de Toxicologie, 1974, 7, n° 5-6, 289-292.
- 3 - ARDEN G.B., FRIEDMANN A. et KOLB H.
Rétinopathie par la chloroquine.
Lancet, 2 juin 1962, n° 7240, 1164-1165
- 4 - ARMAND J., ROUZIOUX J.M., ARCADIO F., DO J.P. et BADINAND A.
Répartition tissulaire de la chloroquine chez l'homme après intoxication mortelle.
Méd. Leg. Domm. Corp. 1971, 4, 1, 19-22
- 5 - AUBERTIN E.
Les antipaludéens de synthèse dans le traitement de l'asthme.
J. Méd. Bordeaux, 1962, 2, 9, 1095
- 6 - BAUMLER J. et LUDIN M.
Tödliche suizidale Vergiftung mit chloroquine.
Arch. Toxik., 1963, 21, 96-101
- 7 - BELGHITI J., BELGHITI D., AMEDONE A. et DURAND H.
Intoxication à la chloroquine avec troubles cardiaques.
Effets de l'isoprénaline.
Nouvelle Presse Médicale, 1975, 4, n° 13
- 8 - BERLINER R.W., EARLE D.P., TAGGART J.V., ZUBROD C.G., WELCH W.J., CONAN N.J., BAUMAN E., SCUDDER S.T. et SHANNON J.A.
Studies on the chemotherapy of the human malaras.
VI. The physiological disposition, antimalarial activity, and toxicity of several derivatives of 4-amino-quinoleine.
J. Clin. Invest., may 1948, 27, 98 - 107
- 9 - BERTRAND J.J.
Manifestations oculaires au cours des intoxications par les antipaludéens
C. Médicaux, 1968, 90, 8, 1590-1599
- 10 - BHIDE N.K., ASHWINIKUMAR M. et SHETH U.K.
Acute toxicity of parenteral Chloroquine.
Indian J. Physiol. Pharmacol., 1961, 5, 1, 35-43
- 11 - BONDURAND A., CLERQ M. et TRIQUET A.
Problèmes posés par les intoxications à la chloroquine ;
recherche d'un protocole d'étude.
Méd. Afrique Noire, 1972, 19, 59-66

- 12 - BONNICHSEN R. et MAEHLY A.C.
Two fatal poisonings by Chloroquine and by Hydroxychloroquine.
J. Forensic Sci. Soc., 1965, 5, 4, 201-202
- 13 - BOURDIN A.
Intoxication par la chloroquine. A propos de cinq cas.
Thèse Médecine, Bordeaux, 1967, n° 129
- 14 - BOURRELIÉ J. et LE BRETON R.
Suicide par la Nivaquine
Ann. Méd. Leg., 1955, 221-222
- 15 - CARKINS L.L.
Modifications de l'épithélium cornéen au cours du traitement par la chloroquine
Arch. of Opht., dec. 1958, 60, n° 6, 981-988
- 16 - CAMPS F.E. et ROBINSON A.E.
Two cases of fatal acute Chloroquine poisoning.
Med. Sci. Law, 1971, 11, 38
- 17 - CANN H.M. et VERHULST H.L.
Fatal acute Chloroquine poisoning in children
Pediatrics, 1961, 27, 95-102
- 18 - CARAYON A., REVILLE J.J., BLIN F. et VINCENT M.
Trois comas par absorption de Nivaquine. Evolution favorable après lavage chirurgical du grêle.
Bull. Soc. Med. Afrique Noire Ligue Française, 1968, 13, 2, 239-243
- 19 - CARAYON A., FOUCHER G., BLIN F. et REVILLE J.
Place du lavage chirurgical du grêle dans le traitement des intoxications par la chloroquine.
Méd. Afrique Noire, 1969, 16, 12, 833-835
- 20 - CARSON J.W., BARRINGERER A.L. et JONES R.E.
Fatal Chloroquine ingestion : an increasing hazard.
Pédiatrics, 1967, 4, 449-450
- 21 - CASTAGNOU R. et SYLVESTRE M.
Intoxication mortelle par la chloroquine : sa détection toxicologique.
Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 1966, 105, 121-127
- 22 - CHAMPAGNE D.
Intoxications volontaires par la chloroquine.
Thèse Paris Ouest, 4 juillet 1973, n° 45
- 23 - CHAPTAL J., JEAN R., BONNET H. et AGHAI
Troubles de la pigmentation des cheveux au cours du traitement par la Nivaquine d'une dermatomyosite.
Montpellier Med., juillet-août 1961, 60, n° 1, 17
- 24 - CHAUMONT A.J., MARCOUX F., WEIL E., BROGARD et BERHEIM P.
Recherches toxicologiques après intoxication mortelle par la chloroquine ou Nivaquine.
Acta Soc. Belge Méd. Lég., 1966, 19, n° 2, 227-228

- 25 - Circulaire de la Direction Générale du Service de Santé F.O.M.
n° 1601 DSS/4 du 17 février 1950
cité par Pille et coll. in Intoxications volontaires à la Chloroquine
(Nivaquine) à Dakar (Sénégal).
Med. Trop. 18, n° 2, mars-avril 1958, pp 304-311
- 26 - CONSTANTIN B. et CHARMOT G.
Intoxications volontaires par la chloroquine. A propos de 20
observations.
Thérapie, 1966, 21, 2, 387-395
- 27 - DAVID J.M.
Intoxication aiguë par la chloroquine.
Thèse Médecine, Marseille 1973
- 28 - DAVID-CHAUSSEE M.F.
Applications récentes des antipaludéens.
J. Méd. Bordeaux, 1961, 139, 12, 1747-1755
- 29 - DAVIES D.
Treatment of rapidly progressive rheumatoid pneumoconiosis
Br. J. Ind. Méd. oct. 1973, 30, 396-401
- 30 - DECOURT P.
Principes de l'étude pharmacologique des antipaludéens.
Actualités pharmacologiques, Masson Edit. Paris, 1950
- 31 - DECOURT P. et SCHNEIDER J.
Tolérance de l'homme pour le chlorhydrate de 3-Méthyl-4(diéthyl-
laminopenthyl)amino-quinoleine (Nivaquine).
Bull. Soc. Path. Exotique, 1947, 40, n° 5-6, 179-181
- 32 - DELBEC M.
Intoxication aiguë par la chloroquine (à propos de quatre obser-
vations).
Thèse Médecine, Paris, 1962
- 33 - DI MAIO V.J.M. et HENRY L.D.
Chloroquine poisoning.
South Med. J., 1974, 67, 1031-1035
- 34 - DUCLUZEAU R.
Intoxication à la Nivaquine.
Cahiers médicaux lyonnais, 1967, 43, n° 8-20, 695-696
- 35 - DULUC J.
Etude descriptive de 14 cas d'intoxications à la Nivaquine.
Mémoire pour le diplôme de Médecine Tropicale, Marseille, 1971
- 36 - EPSHTEIN E.S. et FARTUSHNY A.F.
Un cas d'intoxication par la chloroquine
Soudebno-Meditsinskaïa Ekspertiza, 1967, 1, 44-45
- 37 - EYRAUD et BARLET
Intoxication mortelle par la Nivaquine
Bull. Méd. Lég. 1965, 3-4, 298-299

- 38 - FARTUSHNY A.F.
On the problem of examining cadaveric material for Chloroquine.
Sudebnomed. Ekspert., 1967, 10, 45-48
- 39 - FAUCHIER J.P., LANFRANCHI J., GINIES G. et RAYNAUD R.
Syncope par "torsade de pointe" au cours d'un traitement par la chloroquine. Etude de l'électrocardiogramme hisien et traitement par le Vérapamil.
Ann. Cardiol. Angéiol., 1974, 23, n° 4, 341-346
- 40 - FAURAN F., CESAIRE O.G., PELLISSIER C. et GOUDOTE J.
A propos d'une intoxication mortelle par la Chloroquine.
Intérêt analytique de la détection des métabolites.
Ann. Pharm. Franç., 1970, 28, n° 11, 667-674
- 41 - FAURAN F. et SANKALE M.
Toxicologie des antipaludiques amminoquinoleiques de synthèse.
Thérapie, 1970, 25, 823-850
- 42 - FREJAVILLE J.P., BOURDON R., CHRISTOFOROV B., BISMUTH C.,
PEBAY-PEROULA F., NICAISE A.M. et POLLET J.
Toxicologie clinique et analytique.
Flammarion Médecine, Sciences 1970
- 43 - FREJAVILLE J.P. et LEPOINTEVIN O.
Anurie au cours d'une intoxication aiguë par la Nivaquine.
Bull. Méd. Lég. Toxicol. Méd., 1965, 3, 380
- 44 - FRIJA G.
Intoxication aiguë à la chloroquine.
Mémoire pour le diplôme de Médecine Tropicale, Marseille 1971
- 45 - GASPARD P., LEVIGUELOUX G. et BANTZ M.
Intoxication par la Nivaquine.
Bobo-dioulasso, 1961, in thèse de Champagne
- 46 - GAULTIER M. et POTTER M.
La réanimation cardiaque au cours des intoxications.
Sem. Hôp., 1966, 42, 10, 592-596
- 47 - GERMAIN S.
La chloroquine comme adjuvant dans le traitement de la maladie de Hansen
Thèse Médecine, Paris 1958, n° 725
- 48 - GOLACKA K., JANIK-KURYLICIO S. et TOMASZEWSKA Z.
Intoxication mortelle par la chloroquine.
Polski Tygodnik Lekarski, 1971, 26, 1367-1368
- 49 - GOODMAN L.S. et GILMAN A.
The pharmacological basis of therapeutic.
1966, ch. 51, p. 1073-1074 ; ch. 52, p. 1090-1115
- 50 - GRUDZINSKI W.
Arequine poisoning in two children
Reumatologie (Warsz.), 1969, 7, 181-184.

- 51 - GUEYE S.N.
Sur un cas d'intoxication volontaire nivaquinique.
Bull. Soc. Med. Afr. Lang. Franç., 1970, 15, 104-106
- 52 - GUILLEMAN P.
Les antipaludéens de synthèse. Leurs applications thérapeutiques actuelles.
Rev. Prat., 1962, 12, 1, 89-103
- 53 - HARRIS F.C.
Intramuscular Chloroquine
Brit. Med. J., 1955, 4929, 1533-1534
- 54 - HARRIS F.C.
Overdosage of Chloroquine
Brit. Med. J., 1957, 5050, 932
- 55 - HAZARD R., CHEYMOL J., LEVY J., BOISSIER J.R. et LECHAT P.
Manuel de pharmacologie, 2^e édition, Paris Masson, 1969
- 56 - HESS M. et SCHMIDT C.
Cardiovascular effects of Chloroquine With special references to its antifibrillatory actions.
Circulat. Res., 1959, 17, 86
- 57 - IFFTSITS-SIMON C.
Fatal suicidal Chloroquine poisoning.
Arch. Toxikol., 1968, 23, 204-208
- 58 - IREY NELSON S.
Blood and Tissue concentrations of Drugs associated with Fatalities.
Medical Clinics of North America, sept. 1974, 58, n° 5, pp 1093
- 59 - IRVIN H.M., KYLE V.L. and DIOSI D.T.
Overdose of Chloroquine.
J. Forensic Scie., 1972, 1, 249-253
- 60 - JAILLER J.W., ROSENFELD M. et SHANNON J.A.
The influence of orally administered alkali and acid on the renal excretion of quinacrine, chloroquine and santoquine.
J. Clin. Investig., 1947, 26, 6, 1168-1172
- 61 - JAILLER J., ZUBROD C., ROSENFELD M. et SHANNON J.A.
Effects of acidosis and anoxia on the concentration of quinacrine and chloroquine in blood.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1948, 92, 3, 345-351
- 62 - JAULMES P., BRUN S. et HAMELLE G.
1 cas d'intoxication mortelle par la Nivaquine.
Tr. Soc. Pharm. Montpellier, 1968, 28, 2, 97-99
- 63 - KIEL F.W.
Chloroquine suicide
J.A.M.A., 1964, 190, 398-400

- 64 - KJAER K.
Effects of an overdose of chloroquine in a pregnant woman.
Amer. J. Trop. Med. Hyg., 1955, 4, 2, 259-262
- 65 - KLABUSAY L., VYKYDAL M., DUDA V., VRUBLOVSKY P. et PEGRIMOVA E.
Poisoning by Chloroquine antimalarial drugs.
Vnitřní. Lek., 1968, 14, 119-124
- 66 - KLUG E. et SCHNEIDER V.
Tödliche Vergiftung durch Chloroquin.
Archiv für Toxikologie (Berlin), 1970, 26, 176-178
- 67 - KOVESI G.
Results obtained with Delagil in the treatment of lichen oris.
Ther. Hung., 1974, 22, 38-39.
- 68 - LAAKSONEN A.L., KOSKOAHE V. et JUVA K.
Dosage of antimalarial drugs for children with juvenile
rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.
A clinical study with determination of serum concentrations
of chloroquine and hydroxychloroquine.
Scand. J. Rheumatology, 1974, 3, 103-108
- 69 - LARKWORTHY W.
Acute chloroquine poisoning.
Practitioner, 1971, 207, 1238, 212-214
- 70 - LARRIBAUD J., COLONNA P., CHEVREL M. et ROMANI B.
Intoxication aiguë par la chloroquine absorbée par voie orale.
A propos de deux observations.
Presse Médicale, 1961, 69, n° 49, 2193-2196
- 71 - LAZAR I., SZABO I. et MOLNAR G.
Successful respiration therapy in a severe acute chloroquine
(Delagil poisoning).
Orv. Hetil., 1971, 112, n° 8, 436-438
- 72 - LE BOURHIS J. et MAILLET Y.
1 observation médico-légale de suicide (Nivaquine)
Ouest Médical, 1964, 17, 22, 1091-1094
- 73 - LE BRETON R. et GARAT J.
Détection rapide des dérivés de la quinoléine au cours des
intoxications.
Rev. Lyonn. Med., 1962, 11, n° 5, 117-121
- 74 - LE DAIN M.Y.
Résultats de dosages effectués dans quelques liquides biologiques
lors d'une intoxication aiguë à la chloroquine.
Soc. Méd. Milit. Franc., 1967, 2, 77-82
- 75 - LOEB
Activity of a new antimalarial agent, chloroquine (SN 7618)
J.A.M.A., 1946, 130, 16, 1069-1070

- 76 - MADATI P.J.
Chloroquine poisoning in man.
East Afriq. Med. J., 1971, 48, 11, 650-657
- 77 - MALINA L. et coll.
Antimalarials in the treatment of porphyria cutanea tarda.
Cesk. Dermatol., 1973, 48, 381-386
- 78 - MARKOWITZ H.A. et MAC GINLEY J.M.
Chloroquine poisoning in a child.
J.A.M.A., 1964, 189, 950-951
- 79 - MARTIN W.
Tentative d'avortement.
Münch. Med. Wschr., 1970, 112, n° 7, 286-291
- 80 - MASON J. R., KHURSMIDKHAN et FREWING N.L.
Fatal chloroquine poisoning : two more cases.
J.A.M.A., 1964, 188, 2, 187
- 81 - MICHAEL T.A.D. et AIWAZZADEH S.
The effects of acute chloroquine poisoning with special reference to the heart.
Amer. Heart J., 1970, 79, 6, 831-842
- 82 - MONNET R. et BOITEAU H.
Sur les dangers de la chloroquine.
Bull. Soc. Pharm. Ouest, 1963, 5, 67
- 83 - MONNET R. et VIALA A.
Recherche toxicologique de la chloroquine par chromatographie sur papier.
Soc. de Pharmacie Sud-Loire, 9° congrès, Clermont-Ferrand 1957
- 84 - MULLER M., MULLER P. et BOUCQ
1 cas d'intoxication mortelle.
Ann. Méd. Lég. et Crim., 1958, 38, 5, 307
- 85 - NEMERY de BELLEVAUX J. et WANDERICK F.
Suicide par la chloroquine.
Ann. Ste Belge de Med. Trop., 1958, 38, 3, 553-556
- 86 - OLLIVIER H. et QUICKE J.
A propos d'une nouvelle observation d'empoisonnement sur-aigu par la Nivaquine.
Ann. Méd. Lég., 1962, 42, 152-154
- 87 - OLLIVIER H., ROBERT F., HELVADJIAN G. et QUICKE J.
Intoxication suicide par la Nivaquine.
Ann. Méd. Lég., 1958, 38, 5, 306
- 88 - PAILLET R.
Conduite à tenir devant une intoxication à la chloroquine.
Méd. Afrique Noire, 1972, 19, n° spécial, 119-122

- 89 - PARIZOT H.
Intoxication oculaire par la chloroquine et ses dérivés.
Importance de l'étude fonctionnelle : E.R.G. et E.O.G.
Etude d'une série de 400 cas (1964-1971).
Bull. Soc. Belge Ophtalmol., 1972, 160 ; 570-580
- 90 - PAUFIQUE L. et coll.
Dégénérescence rétinienne chez deux enfants à la suite d'un traitement antimalarique préventif au cours de la grossesse de la mère.
Bull. Soc. Ophtalmol. Franç., 1969, 69, 466-467
- 91 - PECHEREK K. et coll.
Chloroquine in treatment of asthma in children.
Pol. Tyg. Lek., 1973, 28, 1558-1560
- 92 - PETROHELOS M.A.
Chloroquine induced ocular toxicity.
Ann. Ophtalmol., 1974, 6, 615-618
- 93 - PHILIBERT
Intoxication par la quinine et la chloroquine.
Bull. Soc. Méd. Chir. Hx. Form. San. Armées, 1970, n° 5, 429-433
- 94 - PILLE G., LABEGORRE J., LAMBOURG J. et LUNVEN P.
Intoxications volontaires par la chloroquine à Dakar.
Med. Trop., 1958, 18, n° 2, 304-311.
- 95 - PILLE G. et LAMBOURG J.
Note de laboratoire sur la recherche, la caractérisation et le dosage de la chloroquine (Nivaquine) dans les liquides biologiques et les tissus.
Méd. Trop., 1958, 18 ; n° 2, 311-313
- 96 - PILLE G. et PALANCADE P.
Quelques aspects actuels de l'expertise toxicologique à Dakar (importance des suicides par la chloroquine).
Bull. et Mém. Fac. de Méd. et de Pharm. de Dakar, 1963, 11, 264-275
- 97 - PIVOTEAU B.
Complications oculaires des antipaludéens de synthèse.
Vie Médicale, 1967, 48, 1099-1104
- 98 - PREDINE N.
Intoxication par quinine, quinidine, chloroquine.
Concours Médical, 1969, 4939-4942
- 99 - PROUTY R.W. et KURODA K.
Spectrophotometric determinations and distributions of chloroquine in human tissues.
J. Lab. Clin. Med., 1958, 52, 477-480
- 100 - RAKOTOSON L.
Intoxication aiguë par la chloroquine.
J. Europ. Toxicol., 1973, 6, 85-93

- 101 - RANDRIAMAHATRATRA R.T.
Accidents convulsifs provoqués par l'injection de Nivaquine.
Thèse Médecine Paris, 1965, n° 970
- 102 - RAVAUULT P.
Complications et surveillance ophtalmologique des médicaments antimalariques.
Journal de Médecine de Lyon, 1965, 1391-1394
- 103 - REYNAUD J. et PICCA M.
Point de vue clinique et thérapeutique de l'intoxication par la Nivaquine.
Méd. Afrique Noire, 1966, 13, n° 4, 274-278
- 104 - ROBINSON A.E., COFFER A.I. et CAMPS F.E.
The distribution of chloroquine in man after fatal poisoning.
J. Pharm. Pharmacol., 1970, 22, 700-703
- 105 - ROUZIUX J.M., BADINAND A. et ROCHE L.
Etude de la valeur médico-légale des taux toxiques obtenus par des prélèvements post-mortem.
Méd. Lég. et Domm. Corp., 1974, 7, 33-36
- 106 - SAGARDILUZ J., CLEDES J., POTAU L. et FAVAREL-GARRIGUES J.C.
Les accidents cardiaques au cours des intoxications aiguës.
J. Méd. Bordeaux, 1967, n° 7, 1006-1007
- 107 - SCHAUB F.A.
Précis d'E.C.G. clinique.
Documenta Geigy, 1966
- 108 - SAINTY J.M., AURES A. et DAVID J.M.
Intoxication à la chloroquine, essai thérapeutique.
J. Europ. Toxicol., 1975, 7, n° 5-6, 293-294
- 109 - SCHNEIDER, NENNA et COUTURE
Etude comparative de la circulation dans le sang et de l'élimination urinaire de la chloroquine-base et du sulfate de chloroquine.
Bull. Org. Mond. Santé, 1963, 24, 3, 417-421
- 110 - SIMONSEN J.
Acute chloroquine poisoning with a fatal course.
Ugeskr. Laeger, 1974, 136, 1441-1444
- 111 - SPECIA
Fiche technique "Nivaquine".
- 112 - TABBARA W., PROTEAU, LE BRETON et DEROBERT
Trois intoxications mortelles par la Nivaquine.
Ann. Méd. Lég., 1962, 42, 148-152
- 113 - VAN DEN HEEDE M., TIMPERMAN J. et HEYNDRIKX A.
Fatal acute chloroquine poisoning.
J. Pharm. Belg., 1973, 28, 5, 556-574

- 114 - VIALA A., CANO J.P., GOUZOU F. et CATALIN J.
A propos d'une intoxication mortelle par la chloroquine.
Diagnostic toxicologique pratiqué sur trois millilitres d'urine.
Ann. Biol. Clin., 1968, 26, n° 7-9, 979-984
- 115 - VIALA A., CANO J.P. et JOUGLARD J.
La chloroquine : sort dans l'organisme et toxicologie analytique.
J. Europ. Toxicol., 1972, n° 3, 189-202
- 116 - VOOG R., CHOUTEAU J., MARCHAL A. et CABANEL G.
Thérapeutique de l'asthme par association d'antimalariques de
synthèse.
Press. Méd., 1969, 77, 53, 1995
- 117 - VO PHI H.
Etude du métabolisme et de l'élimination de la chloroquine.
Thèse Pharmacie, Lyon 1966, n° 24
- 118 - WILKEY I.S.
Chloroquine poisoning.
Papua New Guinea Med. J., 1971, 13, 447
- 119 - WILKEY I.S.
Chloroquine suicide.
Med. J. Aust., 1973, 1, 396-397
- 120- WISHNANT, ESPINOSA, KIERLAND et LAMBERT
Chloroquine neuro-myopathy.
Proc. Staf. Meet. Mayo Clin., 1963, 38, n° 23, 501

